

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**"Impacto del Seguro Popular en el tratamiento y sobrevida en pacientes con
Cáncer de Mama en México: Análisis retrospectivo del Centro Universitario
Contra el Cáncer, U.A.N.L.."**

Por

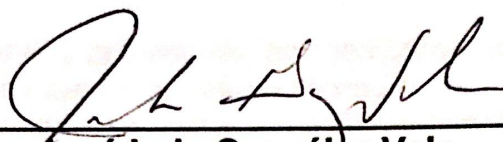
DR. LUIS ANTONIO CANCEL TREVIÑO

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MEDICA**

ENERO, 2017

**"Impacto del Seguro Popular en el tratamiento y sobrevida en pacientes con
Cáncer de Mama en México: Análisis retrospectivo del Centro Universitario
Contra el Cáncer, U.A.N.L."**

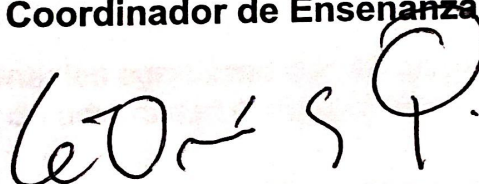
Aprobación de la tesis:



Dr. José Luis González Vela
Director de la tesis



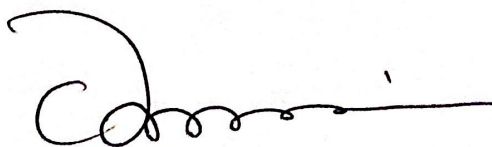
Dr. José Luis González Vela
Coordinador de Enseñanza



Dr MSc .Ascary Alcides Velázquez Pacheco
Tutor y Coordinador de Investigación



Dr. David Hernández Barajas
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

Capítulo I: Resumen

Introducción: El cáncer de mama es uno de los principales problemas en materia de salud pública en México y en el mundo, anualmente se reportan 1.6 millones de casos nuevos y 521 mil defunciones, haciendo esta enfermedad la principal causa de cáncer y la principal causa de mortalidad por cáncer.¹ En nuestro país, la mayor parte de los casos son atendidos en instituciones públicas, como el IMSS, ISSTE e instituciones afiliadas al Seguro Popular (SP). En el 2004, se legislo el Seguro Popular (SP), con el propósito de extender el acceso a los servicios de salud a más de 50 millones de habitantes, previamente sin protección en salud y a los gastos asociados al manejo de enfermedades catastróficas como el cáncer.³ **Objetivo:** Con este estudio pretendemos evaluar el impacto clínico que brinda el Seguro Popular, sobre las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Centro Universitario Contra el Cáncer (2008-20015), midiendo el acceso al tratamiento oncológico especializado, la adherencia al tratamiento, así como el beneficio en sobrevida libre de enfermedad, sobrevida libre de progresión y sobrevida global en comparación con pacientes atendidas previo a la implementación del programa en estudio (2000-2007). **Métodos:** Es un estudio retrospectivo y comparativo, se recuperaron 4,030 pacientes de la base de datos electrónica del periodo del año 2000 al 2015, con diagnostico de cáncer de mama invasor, EC I-IV, posteriormente se excluyeron a todas las pacientes con afiliación a otras instituciones de seguridad social, diferente al SP (IMSS, ISSTE, PEMEX, Servicios municipales, Servicios Universitario entre otras), resultando en 1,004 pacientes. Subsecuentemente se excluyeron las pacientes que

llevaron tratamiento oncológico fuera de nuestro centro, y aquellas pacientes que tuvieron un seguimiento inferior de 3 meses en nuestra institución, resultando con una cohorte previa a la implementación del Seguro Popular de 104 pacientes (NoSP), con los mismo criterios de exclusión obtuvimos dos cohortes de pacientes del mismo tamaño de muestra posterior a la implementación del Seguro Popular, la primera del periodo del 2008-2009 (SP1) y la segunda del 2012-2009 (SP2), bajo la hipótesis secundaria que el Seguro Popular ha presentado una evolución y madurez lo cual supones se traduce a un mayor beneficio clínico. **Resultados:** Del total de pacientes (4,030), la edad media al diagnostico fue de 50 años, la distribución por estadios clínicos fue la siguiente: EC I, 4.8% vs 8.6%, EC II, 31% vs 38%, EC III, 42% vs 44% y EC IV, 10.5% vs y 8.6% respectivamente para la cohorte de NoSP y SP (SP 1 y 2). Respecto a la distribución por subtipos el 65% y 61.5% presento receptores hormonales positivos (RH +), en el grupo de NoSP y SP (SP 1 y 2) respectivamente. HER2 17% vs 19% y tumores triples negativos 27% vs 25%, respectivamente para NoSP y SP (SP 1 y 2). La adherencia al tratamiento superior al 75% del tratamiento sistémico planeado se alcanzo en un 94% vs 97, NoSP vs SP2, mientras que solo se alcanzo el 83% del grupo la primera fase del Seguro Popular (SP1). El intervalo entre ciclos de quimioterapia adyuvante fue similar para ambos grupos, 26 días (NoSP vs SP) sin embargo observamos un mayor apego en el escenario metastasico/recurrente a favor de la segunda fase del Seguro Popular (SP2) 24 vs 28 días (NoSP). Respecto a la terapia anti-HER, el 83% de los pacientes HER2 positivos recibieron trastuzumab en el grupo del SP (SP 1y2), mientras que solo el 60% lo recibió en grupo del NoSP, un hallazgo interesante fue que al analizar la fecha que recibieron la terapia blanco los pacientes de NoSP, en todos casos sucedió al cruzar la

fecha de implementación del SP (Enero 2008), por lo que podemos afirmar que ningún paciente recibió terapia anti-Her previo al Seguro Popular. Respecto a sobrevida, encontramos un beneficio absoluto en sobre vida libre de enfermedad y/o progresión a 5 años del 10.4% (54.8% vs 64.4% p 0.000.1, NoSP vs SP 1 y 2) a favor del SP, sin impactar en sobrevida global (SG) a 5 años, 73% vs 74% p 0.09 (NoSP vs SP 1 y 2). Al analizar de manera independiente las diferentes fases del SP, encontramos un beneficio absoluto del 21% en sobrevida libre de enfermedad y/o progresión a 5 años (75.9% vs 54.8% p 0.0001), así como un beneficio absoluto del 13% en sobrevida global a 5 años (86% vs 73% p 0.03) a favor de la segunda fase del Seguro Popular (SP2), en comparación con NoSP. **Conclusiones:** En nuestro estudio se presenta evidencia que de manera general el Seguro Popular posee un beneficio clínico estadísticamente significativo sobre el desenlace de sobrevida libre de enfermedad y/o progresión (SP 1 y 2 vs NoSP), sin traducirse en un incremento en sobrevida global, sin embargo al analizar por separado las diferentes fases del SP, observamos que en la segunda fase de este programa (SP2) presenta un mayor beneficio y estadísticamente significativo tanto para Sobrevida libre de enfermedad y progresión, así como para sobrevida global, en comparación tanto con NoSP y SP1. Con estos datos asumimos que en la actualidad (SP2), el Seguro Popular en nuestro centro universitario (CUCC) se encuentra en un estado maduro y consolidado para causar un impacto clínico favorable en los resultados de supervivencia.

Capítulo II:

Introducción al cáncer de mama y el sistema de salud en México

Introducción al cáncer de mama:

El cáncer de mama es uno de los principales problemas de salud pública en México y en el Mundo, en el 2012 se diagnosticaron más de 1.6 millones de casos nuevos, y se registraron 521 mil muertes por cáncer de mama, representando la principal causa de cáncer en la mujer y la principal causa de mortalidad relacionada al cáncer en este mismo género.¹ En México, la mayor parte de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama reciben atención en alguno de los principales sistemas de salud pública, como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad y Servicios de trabajadores del estado (ISSTE) y a través de los hospitales y centros oncológicos certificados por el Seguro Popular (SP),² este último nace en Enero del 2003 a través de la reforma de salud con el objetivo de garantizar el acceso a los servicios médicos quirúrgicos a todas aquellas personas que carecían de protección de las instituciones de seguridad social y para evitar el empobrecimiento causado por gastos catastróficos y gastos de bolsillo por cuestiones de salud.³ Desde Enero del 2007, el Seguro Popular cubre la patología mamaria maligna, brindando acceso al manejo quirúrgico, quimioterapia, radioterapia, así como terapias blancas (Trastuzumab y Lapatinib) y terapia hormonal, desde entonces múltiples estudios han evaluado el aspecto económico y gerencial del Seguro Popular, pero poco se ha estudiado sobre el impacto clínico que ha tenido este programa, a nuestro conocimiento solo el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) ha publicado

dos trabajos del tratamiento del cáncer de mama en la era del Seguro Popular evaluado los resultados del tratamiento neo-adyuvante y adyuvante del cáncer de mama con recursos del SP.⁴ Este estudio se origina con la intención de brindar mayor información respecto al impacto clínico que ha tenido el Seguro Popular sobre las pacientes con cáncer de mama.

El Sistema de Salud en México

Para entender el Seguro Popular (SP) es importante describir brevemente al Sistema de Salud Mexicano (SSM), el cual principalmente se encuentra dividido en público y privado, este ultimo brinda atención solo a una pequeña proporción de la población con capacidad de pago y/o acceso a una póliza de seguros de gastos médicos, mientras que el sistema de salud publico brinda atención a más de 90 millones de mexicanos. La principal característica del sistema de salud publico de México es que se encuentra basado en un sistema fragmentado por diferentes sub-sistemas independientes, los cuales brindan acceso a la salud según el empleo de las personas y no por las necesidades de estas. Dentro de los principales sub-sistemas se encuentra el IMSS institución que brinda servicios y acceso a la salud a los asalariados de empresas e industrias trabajadores privadas y sus familiares, el ISSTE la cual garantiza protección en salud a los trabajadores del estado, PEMEX (para trabajadores y familiares del petróleos mexicanos), SEDENA (Ejercito Mexicano), SEMAR (Marina Mexicana) y a través del Seguro Popular quien brinda acceso a una cartera de servicios pre-establecido a través

de los hospitales de la Secretaría de Salud, así como otros hospitales y centros certificados por este.⁵

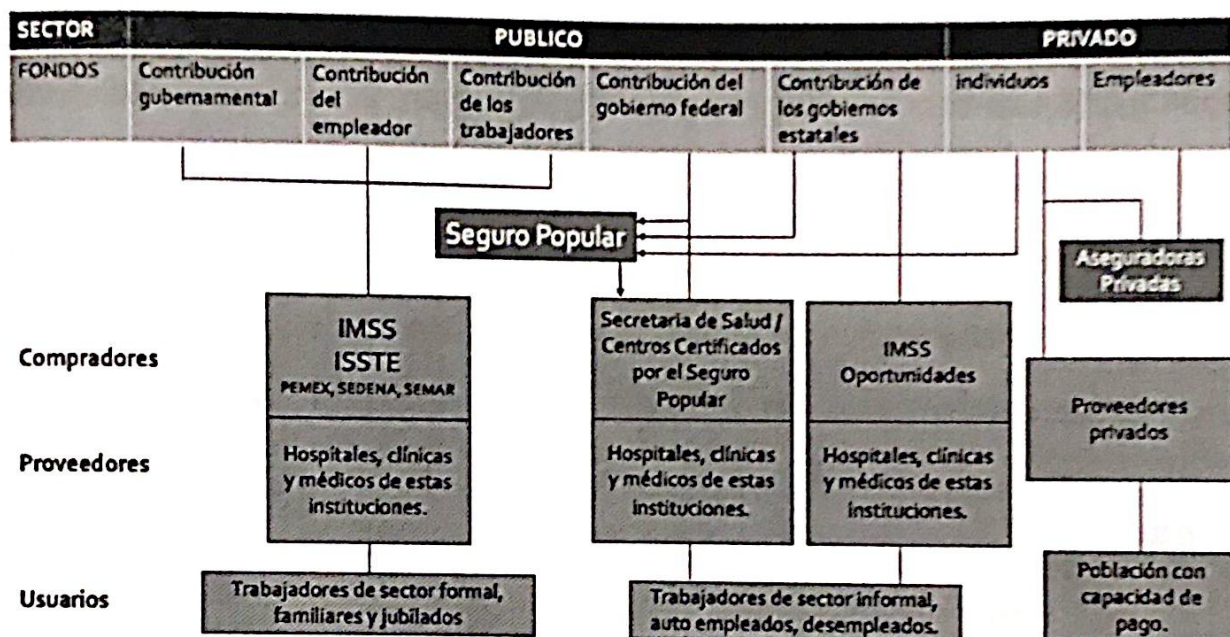


Figura 1. Esquematización del sistema de salud en México. Modificado de Gómez-Dantes et al.

El Seguro Popular

Desde principios del siglo XXI, el Sistema de salud Mexicano entro en crisis al no cumplir las condiciones para expandir la cobertura en salud a través del régimen de seguridad social, en respuesta se crea el Sistema de Protección Social en Salud (SPSS) en el 2004 como un mecanismo para hacer efectiva la reforma del artículo cuarto constitucional de 1983 que garantiza el derecho a la salud para toda persona. El Seguro Popular es el brazo financiero el cual mediante las contribuciones federales y estatales protege a la población sin acceso a los servicios de salud de la seguridad social, evitando así el empobrecimiento por gastos catastróficos y gastos del bolsillo en salud de las familias mexicanas.³

Previo a la reforma de salud del 2003 el IMSS e ISSTE proporcionaban protección en salud al 40% y 7% de la población respectivamente,⁶ mientras que el 50% de la población carecía de seguridad social, actualmente la afiliación del SP ha ido creciendo de 5.3 millones de individuos en el año de su implementación (2004) a un total de 57.3 millones en el 2014,⁵ de acuerdo con los datos de la Comisión Nacional de Protección Social en Salud (CNPSS). Este aumento significativo en la afiliación del SP representa un aumento significativo en la población total con protección en salud y un importante paso hacia la cobertura universal en salud.³

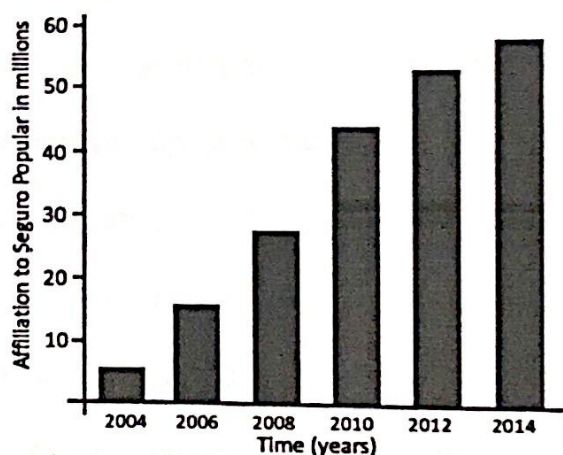


Figura 2. Afiliación al seguro popular en millones de habitantes de 2004 al 2014.

El Seguro P brinda servicios médicos quirúrgicos a través de tres carteras: 1. Catálogo Universal a los servicios de Salud (CAUSES), 2. El seguro médico siglo XXI y 3. El Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos (FPCGC),⁷ este último fondo destinado a la cobertura de enfermedades que representan gastos catastróficos y empobrecimiento como el cáncer, en la actualidad en la población adulta el SP cubre el cáncer de mama desde Enero del 2007. El Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Dr. José

EC	Costo promedio anual
I	\$ 6,500
II	\$ 9,981
III	\$ 12,757
IV	\$ 5,069

Tabla 1. Costo promedio anual en dólares según estadio clínico.

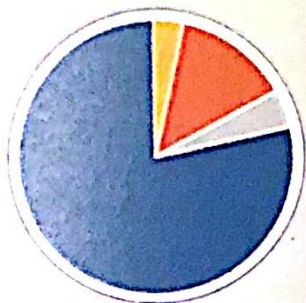


Figura 3. Repartición del gasto en México para atención del cáncer de mama.

1. Azul (Quimioterapia).
2. Marón (Cirugía).
3. Amarillo (diagnostico).
4. gris (radioterapia).

Eleuterio González se certificó en Diciembre del 2007 para brindar tratamiento a pacientes con cáncer de mama con recursos del SP y el programa fue puesto en marcha a partir de Enero 2008, de 161 casos anuales a 316 casos.

Costo del Cáncer de Mama en México

Yabroff et al, describe el costo del cáncer como la pérdida de recursos y oportunidades económicas relacionado al acontecimiento del cáncer.⁸ Los dominios principales típicamente incluidos en la estimación de la carga económica son los gastos

médicos directos y los indirectos. Los gastos médicos directos son aquellos recursos usados para la prevención y manejo del cáncer, incluyendo hospitalización, cirugía, consultas médicas, radioterapia, quimioterapia, terapia blanco entre otros, mientras que los gastos médicos indirectos son las pérdidas monetarias asociado al tiempo invertido durante el tratamiento médico, tiempo fuera del área laboral u otras actividades (costo de morbilidad) y pérdida de la productividad por muerte prematura (costo de mortalidad).⁸

En un estudio reciente de González-Robledo, se analizaron los costos médicos directos del tratamiento específico del cáncer de mama en dos de los sistemas públicos principales de país, IMSS y Seguro Popular. En este estudio el costo promedio anual del tratamiento del cáncer de mama asciende a \$8,557 dólares. Al ser dividió entre los recursos utilizados para el diagnóstico, cirugía, radioterapia y quimioterapia, se observó

que el mayor gasto se encontraba en la terapia sistémica (87%), con un costo promedio anual de \$6,735 dólares, seguido por los procedimientos quirúrgicos (10%), así mismo los costos fueron analizados por estadios clínicos presentando un rango de \$6,500 a 12,757 dólares.⁹

Otro elemento importante, pero menos estudiado de los costos relacionados al cáncer son los gastos del bolsillo del paciente, los cuales pueden tener relación o no relación directa al manejo médico. El gasto del bolsillo por causas médicas hace referencia a medicamentos, materiales, procedimientos y estudios que no están cubiertos en los esquemas del seguro (IMSS, ISSTE, SP), mientras que los gastos del bolsillo no médicos, se refiere a los relacionados con la transportación, alojamiento, desempleo del paciente y familiares asociados a los cuidados del paciente y/o al efecto psicológico-emocional del cáncer. Estos gastos representan un gran impacto económico para el paciente, en especial teniendo en cuenta que una importante cantidad de pacientes tienen que desplazarse grandes distancias debido a la centralización de los hospitales de tercer nivel en México, de hecho más del 30% de las pacientes con cáncer de mama del 1998 al 2014 atendidas en el Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Dr. José Eleuterio González provenían de fuera del estado de Nuevo León. Según la Organización económica para la cooperación y desarrollo (OECD),⁵ el gasto de bolsillo de los mexicanos representa el 45% del gasto total en salud y el 4% del gasto doméstico, ambos indicadores dentro de los más altos en comparación con los otros países pertenecientes a este organismo.

Epidemiología del Cáncer de mama

En la actualidad, a nivel mundial el cáncer de mama representa la principal causa de cáncer y la principal causa de muerte por cáncer en el género femenino. Según las cifras del GLOBOCAN en el año 2012 se reportaron 1.6 millones de casos nuevos y 521 muertes, representando el 25% y 14% en incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer.¹ La probabilidad que tiene una mujer de presentar cáncer de mama en su vida ha pasado de 1 en 11 (1975) a 1 en 8. En México y de manera semejante con la estadística mundial el cáncer de mama representa la neoplasia maligna más frecuente en el sexo femenino. En el 2012 se reportaron 20 mil 444 nuevos casos lo cual representa el 24.8% de todos los cánceres en la mujer, así mismo desde el 2006 supera al cáncer de cérvix como principal causa de mortalidad por cáncer,^{6,11} en el 2012 se reportaron 5,680 muertes relacionado al cáncer de mama lo que representa el 14.2% de todas las muertes por cáncer en la mujer.¹

En cuanto a la incidencia por grupos de edad, datos del 2014 muestran que el grupo mayormente afectado son aquellas mujeres entre los 60 y 64 años de edad, en este grupo se concentra el mayor número de casos, 68 por cada 100 mil mujeres, sin embargo es importante destacar que el incremento en incidencia se observa a partir de los 45 años, ya que la incidencia pasa de 14.3 casos por cada 100 mil mujeres (Mujeres de 25 a 44 años) a 51.98 casos de cáncer por cada 100 mil en el grupo de mujeres entre 45 a 49 años.¹² De acuerdo con la estadística local del Centro Universitario Contra el Cáncer, el grupo principalmente afectado son aquellas mujeres entre los 56 y 65 años de edad, de igual manera observando un franco incremento a partir de los 46 años de edad. En

las graficas 5 y 6 se observan la distribución de los cáncer de mama por grupo de edad según la estadística nacional y la estadística local. Por entidad federativa para el 2013, en 14 estados de la republica la incidencia de cáncer de mama en mujeres de 20 años y más fue superior a la tasa media nacional (28.90). Entre los estados con mayores tasas de incidencia se encuentran; Campeche (117.15 casos por cada 100 mil mujeres de 20 años y más), Colima (94.24 de cada 100 mil), Aguascalientes (63.33 de cada 100 mil) y Veracruz (62.36 de cada 100 mil); en contraparte, Guerrero, Nayarit y México, representan los estados con la incidencia más baja con 8.77, 9.15 y 10.76 casos por cada 100 mil mujeres de 20 años y más respectivamente.¹²

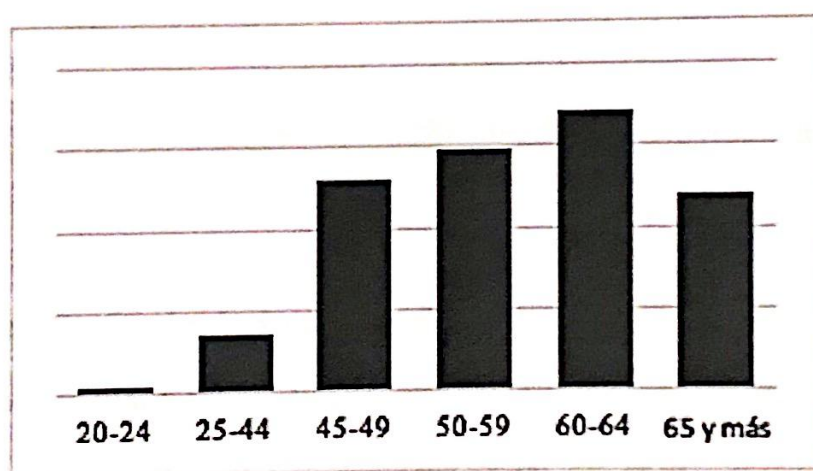


Figura 4. Distribución del cáncer de mama de acuerdo por grupos de edad en México. Modificado de INEGI..

Factores de Riesgo

Son diversos los factores de riesgo asociados al cáncer de mama entre los que se encuentran los factores asociados con la reproducción, exposición de hormonal (endógena y exógena), susceptibilidad genética, factores dietéticos, estilo de vida, factores ambientales, ocupacionales, personales, así como antecedente de exposición a

radiación ionizante. El principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama es el genero, ya que en las mujeres es 100 veces más frecuente. En la tabla 2, se enumeran factores de riesgo y su riesgo relativo para el desarrollo de carcinoma invasor.

Factor de riesgo	Riesgo Relativo
Genero (Femenino vs Masculino)	100x
Edad (<50 vs > 50 años)	6.7x
Factores endocrinos ^{13,14,16}	
- Edad de menarca < 10 años	1.4 a 1.9x
- Edad de primer embarazo a termino > 35 años	1.7x
- Nuliparidad	1.4x
- Edad a la menopausia > 55 años	1.3x
Patología Mamaria benigna (ADH, LCIS)	4 a 5x
Factores familiares ^{20,21}	
- Familiar de primer grado	2 a 7x
- BRCA1 y 2	10 a 30x
- p53 (Síndrome de Li Fraumeni)	1.5 a 6x
Etnicidad (Judíos Ashkenazi)	1.4x
Radioterapia terapéutica a tórax ²⁶	35x

Tabla 2. Factores de riesgo y riesgo relativo para el desarrollo de cáncer mama..

Manifestaciones Clínicas del cáncer de mama

El cáncer de mama puede manifestarse en distintas formas, desde un hallazgo en los estudio de tamizaje, como un tumor palpable en un la exploración física o auto exploración, con presencia de ganglios con o sin tumor primario en mama, con presencia de metástasis a distancia e incluso con síndromes para neoplásicos asociados, incluso puede presentarse en situaciones especiales como es el embarazo, o como un tumor inflamatorio, dicha presentación se caracteriza por presentar eritema difuso y edema de la piel de la mama, involucra 2 terceras partes de la mama y si diagnostico se estable de manera clínica ya que el involucro asilado de linfáticos de la piel no hace diagnostico y su ausencia no lo excluye, la evolución de esta presentación es rápidamente progresiva

por lo que los pacientes tienden acudir con enfermedad localmente avanzada o metastásica.²⁸ Los hallazgos en la mamografía suele corresponde a micro calcificaciones, distorsión de la arquitectura mamaria, asimetría, aumento de la densidad o nódulos.²⁷ En México, el cáncer de mama suele presentarse como un tumor sintomático y voluminoso, incluso con cambios cutáneos, enfermedad axilar o a distancia. El promedio de la evolución clínica en nuestro país entre la detección hasta la visita con un oncólogo puede demorar hasta un año.²⁷ El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: Estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificables, 16.1%.¹¹

Diagnostico del cáncer de mama

Ni el examen físico o los estudios de imagen por si solos pueden diagnosticar correctamente la malignidad de un nódulo o tumor mamario, de hecho solo el 60% de los diagnostico por exploración física suelen ser correctos, esto reitera la necesidad de la biopsia para la obtención de tejido tumoral y la posterior la evaluación patológica para confirmar malignidad, sin embargo previo a la biopsia se recomienda la toma de estudios de complementarios. El ultrasonido, suele ser el primer estudio de elección en mujeres menores de 30 años, mientras que la mastografía diagnostica se recomienda posterior a esta edad y se diferencia de la mastografía de tamizaje agregando proyecciones adicionales a las dos proyecciones estándar cráneo-caudal y medio lateral utilizadas en prevención. La mastografía delimita la lesión y sus características, como multicentricidad (tumor en dos cuadrantes distintos de la mama o una distancia mayor de 4 cm o multifocalidad), además evalúa la glándula mamaria contralateral para descartar enfermedad bilateral, así mismo permite realizar biopsias guiadas por estereotaxia o la

colocación de agujas para realizar biopsias guiadas con un marcaje.²⁸ Otro método útil es la IRM, dicha herramienta nos permite valorar mamas densas y de alto riesgo (BRCA 1 / 2), así mismo es indispensable para la evaluación de enfermedad ganglionar metastásica en la axila con primario desconocido.²⁹

Estadificación AJCC 7ª EDICION

El cáncer de mama se estadifica según el sistema de la AJCC (American Joint Committee on Cancer), actualmente en su 7a edición.³⁰ Esta clasificación se basa en criterios anatómicos que ayudan a agrupar a pacientes con pronósticos similares, en la cual T corresponde al tamaño del tumor, N al numero de ganglios afectados y M a la presencia de metástasis. No obstante el pronostico especifico no se puede basar únicamente en el estadio clínico, ya que este no toma en cuenta la biología tumoral.

TNM	Tamaño tumoral (T)	Ganglios (N)	Características
Tx	Tumor no puede ser evaluado	Nx	No puede ser evaluado
T0	Tumor no esta presente	N0	Ausencia de afección ganglionar
Tis	Carcinoma in situ	N1	Clínico: Adenopatías axilares ipsilaterales móviles
T1 T1mi T1a T1b T1c	≤ 2 cm ≤ 0.1 cm > 0.1 cm ≤ 0.5 cm > 0.5 cm ≤ 1 cm > 1 cm ≤ 2 cm	pN1	Micro metástasis: > 0.2 mm o más de 200 células, pero ≤ 2 mm
T2	≥ 2 cm ≤ 5 cm	pN1a pN1b pN1c	- 1 a 3 ganglios linfáticos positivos. Al menos uno > 2.0 mm - Ganglios mamarios Internos patológicos - Ambos, N1a y N1b
T3	>5 cm	N2 pN2a pN2B	- Clínico: Ganglios axilares ipsilaterales fijos - 4 a 9 GL positivos, al menos uno > 2 mm - Presencia clínica de ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de ganglios axilares positivos.

Tabla 3. TNM AJCC 7ª Edición. T: Tamaño tumoral, N: Ganglios linfáticos, M: Metástasis.

TNM	Tamaño tumoral (T)	Ganglios (N)	Características
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión a la pared torácica (T4a), piel (T4b) o ambos (T4c) T4d Cáncer de mama inflamatorio.	N3 pN3a pN3b pN3c	*Clínico: Involucro ipsilateral de GL infra claviculares con o sin GL axilares o GL de la mamaria interna con presencia de GL axilares ipsilaterales o involucro de GL supraclaviculares ipsilaterales. - ≥ 10 GL axilares o infra claviculares. - Ganglios linfáticos axilares positivos con involucro clínico o patológico de la cadena mamaria interna. - Involucro supraclavicular ipsilateral.
Metástasis (M)			
Mx M0 M1	Metástasis no valorables Sin evidencia de metástasis Metástasis a distancia, determinado por imagen y/o histológicamente mayor de 0.2 mm.		

Tabla 3. TNM AJCC 7ª Edición. T: Tamaño tumoral, N: Ganglios linfáticos, M: Metástasis.

EC	Tumor (T)	Ganglios (N)	Metástasis (M=)
0	Tis	0	M0
IA	T1	0	M0
IB	T0-T1	N1mic	M0
IIA	T0-T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIB	T4	N0-2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 4. Estadios clínicos, según la AJCC 7ª Edición. EC: Estadio Clínico, T: Tamaño, N: Ganglios, Metástasis

Patología del Cáncer de Mama

La clasificación patológica del Carcinoma de mama invasor más usada en la actualidad es la publicada por la OMS 2ª edición,³¹ la cual se basa en el patrón de crecimiento y características citológicas. La mayor parte de los carcinomas invasores se originan en la unidad terminal ducto-lobulillar. El tipo histológico más común es el carcinoma ductal invasor el cual representa hasta un 70 al 80% de todos los carcinomas invasores de la mama, el carcinoma ductal invasor es un diagnostico de exclusión, después de haber descartado otros subtipos de carcinomas invasores tales como el carcinoma lobulillar, medular, papilar, tubular. Otros subtipos que ocurren en la mama, pero que no son considerados cáncer de mama típicos son: Citosarcoma filoides, angiosarcoma y linfoma primario. Los carcinomas invasivos pueden ser sub-clasificados según sus características microscopias. La sub-clasificación más común es el grado tumoral, basado en las características nucleares y características arquitectónicas. La AJCC, recomienda como parte de la estadificación el sistema de graduación del Elston y Ellis, modificación del sistema propuesta por Bloom Richardson en 1957, el cual es una evaluación semi-cuantitativa de las características morfológicas que consisten en el porcentaje de formación tubular, de grado de pleomorfismo tubular y la cuenta mitótica.³² Existen 3 grados que reflejan la diferenciación del cáncer de mama: bajo, intermedio y alto. Varios sistemas de grado tumoral han sido aceptados como el sistema modificado de Bloom-Richardson y el sistema de Nottingham. Estos sistemas poseen una tasa de reproducibilidad aceptable entre patólogos y han demostración correlaciona con SLE y SG, así mismo el grado histológico también se relaciona estrechamente con el perfil biológico del cáncer de mama.

Clasificación Molecular

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con variaciones en su perfil biológico y subsecuentemente en su pronóstico clínico. La información pronóstica se basa en el análisis de la edad, TNM, grado tumoral, presencia de metástasis ganglionares o a distancia y de los marcadores biológicos del tumor primario que incluyen los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), receptor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y Ki67 (índice de proliferación celular).

Carcinoma mamario con receptores hormonales positivos (LUMINAL)

Los tumores con receptores hormonales (RE y RP) se presenta en el 60% de los casos de cáncer de mama y se relacionan con tumores de bajo grado y mujeres posmenopáusicas. El receptor de estrógeno es un factor de transcripción que regula la expresión de genes pS2 del receptor de progesterona y bcl-2, ayudando al desarrollo, crecimiento y diferenciación del tumor.³³ Entre todos los carcinomas de mama 55% son positivos para receptores de estrógeno y progesterona, 16% son positivos para estrógeno y negativo para progesterona y 4% son negativos para estrógeno y positivos para progesterona.³⁴ Existe una respuesta proporcional con la terapia endocrina respecto a la cantidad de la positividad observada por la IHQ, no obstante la definición de positividad aun permanece controversial y actualmente los datos apoyan a cualquier porcentaje de receptores estrogénicos.³⁵

Carcinoma mamario HER2 positivo

Los subtipos de HER2 enriquecido representan del 10 al 30% de las pacientes con cáncer de mama, por lo general son tumores de alto grado y con receptores hormonales negativos. El Gen HER2 se encuentra en el cromosoma 17q y codifica un receptor de tirosina quinasa, que es parte de la familia de factores de crecimiento epidérmico que relaciona con proliferación, invasión y disminución de la supervivencia global. Para su evaluación se puede realizar mediante inmunohistoquímica (IHQ) la cual evalúa la sobreexpresión de la proteína, mediante FISH y CISH, ambos valor la amplificación del gen. Con resultado positivo por IHQ en dos cruces, se debe corroborar si el gen esta amplificado por los métodos de FISH o CISH, por otro lado en caso de 3+ por IHQ, más del 90% se encuentran amplificados, la concordancia entre 3+ y FISH es de un 98% por lo cual no amerita la corroboración.³⁶

Carcinoma del tipo de células basales o tumores triple negativo (TTN)

Las neoplasias cuya célula de origen es epitelial, se denominan luminales, tienen la característica de tener RE positivos y se sub-clasifican en A y B, por otro lado los tumores que se originan de la célula mioepitelial son negativas para RE y en este grupo se encuentran los tumores HER2 y los triples negativos, estos últimos no muestran ni expresión de receptores hormonales ni expresión o amplificación de Her2, sin embargo deben de expresar otros marcadores relacionados con células mioepiteliales como CK 5/6, 14 y 8/18 y el receptor del factor de crecimiento endotelial (EGFR) o HER1.³⁷ En la práctica clínica, estos tumores carecen de blancos terapéuticos y presentan un peor

pronóstico. Para entender aun mejor los TTN, Lehmann y colaboradores definieron seis subtipos de triple negativos en base a su expresión genética: 2 tipo células basales (BL1 y BL2) 2 relacionados a células mesenquimales (Mesenquimal (M) y tipo cel. Madres mesenquimales (MSL), un subgrupo denominado inmuno-modulador (IM) y otro subgrupo luminal con presencia de receptores androgénicos (LAR).³⁸ Los tumores LAR pueden definirse como triple negativos por IHQ, pero histológicamente y genéticamente aparentan un carcinoma luminal con receptores de estrógeno positivo. El subtipo LAR podría ser tratado con agentes anti androgénicos como en el caso del cáncer de próstata.

Principios del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama

El manejo de carcinoma de mama invasor posee un carácter multidisciplinario, donde la cirugía se ha considerado de manera clásica el pilar esencial para el control loco-regional junto con la radioterapia, los manejos con quimioterapia y terapias blancas están dirigidos al manejo de la enfermedad sistémica reduciendo el riesgo de recurrencia o manejando la enfermedad metastásica.

Manejo quirúrgico del cáncer de mama

Se consideran candidatas al tratamiento quirúrgico inicial aquellas pacientes con enfermedad temprana, caracterizada por tumores primario pequeños, confiando a la mama, sin afección cutánea o fijación a pared torácica y con enfermedad axilar limitada. El estudio NSABP B-04 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), realizó un estudio prospectivo en 1971 en el cual comparo la mastectomía radical modificada (MRR) contra la mastectomía total (MT) en 1600 pacientes, con o sin radioterapia (RT),

en el 2002 se publicaron los resultados de dicho estudio a 25 años de seguimiento y en el cual no se encontraron diferencia en recurrencia o sobrevida, concluyendo que la mastectomía radical modificada no ofrece mayor beneficio que la mastectomía total.³⁹ Posterior surgieron otros ensayos comparativos los cuales validaron la equivalencia entre MT y la cirugía conservadora (CC), de estos el estudio más grande conocido el es NSABP B-06 en donde de manera prospectiva y aleatorizada se compara a mujeres con tumores menores a 4 cm entre MT, CC o CC más RT. Todas las mujeres recibieron disección radical axilar sin importar el estado ganglionar. El seguimiento a 20 años fue publicado en el 2002 y no se encontró diferencia en sobrevida,⁴⁰ aunque si observo una reducción significativa de recaída local en el grupo que se adiciono la radioterapia (39.2% vs. 14.3%), de manera colectiva estos estudios (tabla 5) establecieron a la cirugía conservadora (CC), constituida por resección mediante escisión amplia con márgenes negativos y RT, como tratamiento apropiado para mujeres con cáncer de mama invasor.

Estudio	N	Seguimiento en años	SG MT	SG CC + RT
NSABP B-06	1,851	20	47.2%	46.2%
NCI USA	247	20	75%	77%
EORTC	903	8	64%	66%
Danish Breast Cancer Group	793	20	49%	53%
Milán	701	20	58.8%	58.3%
Institute Gustave Roussey	179	20	80%	79%

Tabla 5. Estudios comparativos de mastectomía total (MT) vs cirugía conservadora (CC) y radioterapia (RT).

Existen contraindicaciones para la cirugía conservadora, las cuales se pueden clasificar con absolutas o relativas. Aquellas absolutas hace referencia a las mujeres que poseen enfermedad multicéntrica, microcalcificaciones difusas de apariencia maligna, carcinoma inflamatorio, antecedente de radio terapia a tórax o a mama, incapacidad para recibir radioterapia (embarazo, elección propia), márgenes positivos de manera persistente a pesar de intentos para lograr la resección. Las contraindicaciones relativas son debatibles y puede hacer referencia a glándulas mamarias pequeñas, lesiones voluminosas o enfermedad de colágeno.

Mastectomía Total

La mastectomía total (MT) es el procedimiento quirúrgico realizado para cerca de un 30 a 40% de las mujeres con cáncer de mama que no son candidatas a una cirugía conservadora o quienes optan por elección propia no preservar la mama. La MT incluye una escisión amplia de la totalidad de la mama, piel supra-adyacente con complejo areola-pezón y sitios de biopsias previos. El colgajo superior se disecciona hasta clavícula, el medial hasta la línea media esternal, el lateral al borde anterior del dorsal ancho y el inferior hasta tres centímetros por debajo del repliegue infra mamario, posteriormente se disecciona el tejido mamario en bloque con la fascia del pectoral mayor y superficial a la vaina del m. Recto abdominal y serratos. La MT es una cirugía segura, presenta una mortalidad asociada de 0.3% en mujeres mayores de 65 años y del 0.1% en mujeres menores.

Manejo quirúrgico de la axila

Los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales reciben un 85% del drenaje linfático de la mama, el resto del drenaje ocurre a través la mamaria interna y ganglios supraclaviculares. La probabilidad de involucro ganglionar esta relacionada con el tamaño tumoral (tabla 10), grado histológico y presencia de invasión linfo-vascular.

Tamaño tumoral	Probabilidad de afección ganglionar
Tis	0.8%
T1a	5%
T1b	16%
T1c	28%
T2	47%
T3	68%
T4	86%

Tabla 6. Probabilidad de afección ganglionar según el tamaño tumoral.

El estadio axilar es uno de los factores pronósticos más importantes, el objetivo del manejo quirúrgico incluye el control local, pero también tiene valor pronostico y es imprescindible en la selección de tratamiento adyuvante. Tradicionalmente estos objetivos se cumplían con la disección radical axilar (DRA), hoy en día la DRA se reserva para pacientes con axila clínicamente positiva o con ganglios linfáticos confirmados por BAAF.

Manejo de la Axila clínicamente negativa

La biopsia por ganglio centinela se basa que los tumores drenan hacia un solo ganglios o grupo de ganglios en la región axilar, fue descrito por Cabañas en 1977 en relación con

su trabajo del carcinoma de pene.⁴¹ Uno de los principales estudios que analizo el ganglio centinela fue realizado por Veronesi y colaboradores en el 2003 en el cual se aleatorio 516 pacientes con cáncer de mama a GC, más DRA complementaria en caso de presentar metástasis en el GC contra DRA. La identificación del GC fue posible en el 98.5% de las pacientes con una sensibilidad del 91.2% a 10 años de seguimiento no se detectaron diferencias en recurrencia local (GC 0% vs DRA 2%) o sobrevida libre de enfermedad (GC 89.9% vs DRA 88.8%).⁴² En estudio ACOSOG Z0010, multicentrico, prospectivo, observacional fue diseñado para examinar el significado clínico de las micro metástasis en GC, si incluyeron pacientes con tumores T1 y T2 con axila clínicamente negativa para realización de GC, el cual fue identificado en el 98.78% de las pacientes, a 3 años de seguimiento, la tasa de recaída local fue de 0.3%. El estudio B-32 incluyó 5,611 mujeres, en dicho estudio la tasa de identificación del GC fue del 97% y falsos negativos fue de 9.8%. En general se obtiene un éxito de 96% de identificación del GC y 95% de precisión para predecir el estado ganglionar, con base a estos resultados se ha demostrado que la biopsia por GC puede realizar de forma precisa en pacientes con etapas tempranas de cáncer de mama. Las recomendaciones actuales de la sociedad americana de oncología medica (ASCO) y la sociedad americana de cirujanos de mama afirman que la biopsia por GC esta indicada en tumores T1, T2 con axila clínicamente negativa y en pacientes con carcinoma ductal in situ tratadas con mastectomía total, debido a que si el estudio definitivo encontrara zonas de invasión seria imposible realizar la biopsia del ganglio centinela, lo que obligaría a practicar una disección axilar radical.⁴³ Las contraindicaciones absolutas para en GC incluye la presencia de ganglios

clínicamente palpables, enfermedad axilar confirmada por BAAF, tumores T4 voluminoso y cáncer de mama inflamatorio. La cirugía axilar previa constituye una contraindicación relativa, ya que el drenaje linfático puede estar alterado, favoreciendo un incremento en los falsos negativos, así mismo la mamoplastia de reducción o aumento reciente podría afectar el drenaje linfático.

Manejo del ganglio centinela positivo

La disección radical axilar (DRA) ha sido el estándar de manejo para pacientes con GC positivo a pesar de que el GC sea el único ganglio involucrado en un 40-60% de los casos. Se ha cuestionado el hecho de que la DRA ofrezca un beneficio terapéutico a todas las pacientes con GC positiva. En el estudio Z0011 891 pacientes T1 y T2, tratadas con cirugía conservadora y con 1 a 2 GC positivos fueron aleatorizadas, a observación vs DRA, todas tuvieron márgenes de resección negativo, menos de 3 ganglios positivos y todas recibieron RT a mama, 96% recibieron quimioterapia adyuvante y 47% tratamiento endocrino adyuvante. A cinco años de seguimiento, la tasa de recaída fue de 1.6% en el grupo de GC y 3.1 en el grupo de DRA. No hubo diferencia en sobrevida libre de enfermedad. Los autores concluyeron que para pacientes selectas con enfermedad limitada, a omisión de DRA no resulta en sobrevida inferior o falla de control local.⁴⁴

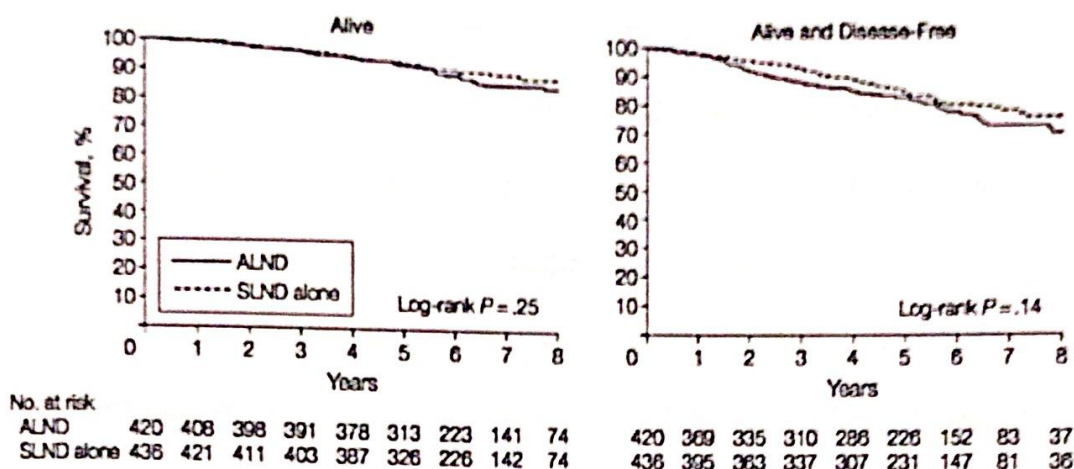


Figura 5. Curvas KM de SG y SLP según disección axilar y GC.
Copiado del Estudio Z011.

Quimioterapia Neo-adyuvante y ganglio centinela

La quimioterapia neo-adyuvante es una opción de tratamiento para la enfermedad voluminosa, logrando respuesta clínica en la mayor parte de las pacientes y respuesta completas patológicas hasta en un 26-50%. Las respuesta al tratamiento sistémico es medible tanto en mama como en axila, motivo por el cual es controversial el tiempo que se realiza el GC. Cuando se realiza el GC pre-quimioterapia neo-adyuvante permite la etapificación correcta de la axila, en contraste el GC pos quimioterapia neo-adyuvante toma en cuenta la respuesta al tratamiento y en teoría podría permitir la omisión de la disección radical de la axila. Es estudio ACOSOG Z1071 fue diseñado para determinar a tasa de falsos negativos del GC posterior a quimioterapia neoadyuvante en mujeres con ganglio linfático positivo por biopsia, se incluyeron mujeres T0-4, N1-2, M0, posterior a la neoadyuvancia las pacientes se les realizo GC y disección radical de axila . 649 pacientes recibieron quimioterapia neo-adyuvante seguida por GC y disección axilar, GC no pudo ser identificado en 46 pacientes (7.1%), se obtuvo 1 solo GC EN 78 pacientes

(12%), del restante 525 pacientes con 2 o más ganglios disecados, no se encontró enfermedad axilar en 215 pacientes representando una respuesta patológica completa del 41%. En 39 pacientes el cáncer no se identificó en el GC, pero fue encontrado en la disección axilar, resultando una tasa de falso negativo del 12%, concluyendo que aun se necesita medidas apropiadas para incrementar la sensibilidad y selección de pacientes para poder apoyar el GC post quimio como alternativa de la disección axilar.⁴⁵

Tratamiento de la Axila clínicamente positiva

La disección radical de axila (DRA) esta indicada en pacientes con axila positiva o enfermedad corroborada por BAAF, la disección radical de axila complementaria en caso de GC positivo, incluyendo micro metástasis se recomienda por las guías de la sociedad americana de oncología clínica. La disección de los niveles I y II ahora se prefiere para evaluar el estado ganglionar. La disección del nivel III es recomendable para optimizar el control local si existe enfermedad ganglionar obvia durante la cirugía. La disección de los niveles I y II debe asegurar por lo menos 14 ganglios linfáticos, ya que la recaída axilar es de forma inversa al numero de ganglios resecados.⁴⁶

Principios del tratamiento sistémico

Los objetivos principales de añadir tratamiento sistémico adyuvante es el de eliminar la enfermedad micro metastásica, disminuir el riesgo de recaída e incrementar la sobrevida global. La decisión se basa en el riesgo de recaída y el beneficio de las terapias de reducir el riesgo. Indicadores pronostico como la edad, el tamaño tumoral, el grado y perfil biológico se consideran en cuenta para determinar este riesgo. La edad por si sola es un factor pronostico independiente de recurrencia ya que las mujeres menores de 50 años

tienen un riesgo mayor de recaída local y a distancia y son candidatas a recibir un tratamiento adyuvante. En general tumores mayores de 0.5 cm poseen un riesgo incrementado de recurrencia sistémica y ameritan consideración para un tratamiento adyuvante, mientras que aquellos de 0.5 cm y menores no necesariamente se benefician de un tratamiento sistémico, aunque si el tumor sobre expresa receptores hormonales usualmente se recomienda la terapia endocrina. Aparte de estas recomendaciones generales, la elección específica de tratamiento se basa en el perfil molecular del tumor. El meta-análisis de la EBCTCG de 194 estudios de tratamiento adyuvante con esquemas de FEC, FAC, CMF o terapia hormonal con tamoxifeno confirman el beneficio de la adyuvancia en el cáncer de mama. Un seguimiento a 15 años concluyó que la poliquimioterapia en base a antraciclinas disminuye en un 38% la mortalidad en mujeres con cáncer de mama menores de 50 años y en un 20% en mujeres entre 50-59 años. Así mismo, múltiples estudios han demostrado que los taxanos (paclitaxel, Docetaxel) de forma concomitante o secuencial con antraciclinas disminuyen el riesgo de recurrencia. Un meta-análisis de 15,598 paciente evaluó el uso de taxanos y concluyó que el beneficio en sobrevida libre de enfermedad fue del 14% y supervivencia global del 13%.⁴⁷ El estudio E1199, incluyó 4,599 pacientes con ganglios positivos o negativos de alto riesgo y compara el esquema estándar de cuatro ciclos trisemanales de antraciclina y ciclofosfamida (AC) seguido de 4 ciclos de paclitaxel o docetaxel trisemanal vs 12 ciclos semanales, el estudio concluyó un mayor mayor sobrevida libre de enfermedad para el paclitaxel semanal y docetaxel trisemanal, mientras que el paclitaxel semanal mejoro la supervivencia global.⁴⁸ La quimioterapia adyuvante puede producir falla ovárica, un estudio publicado en el 2015 demostró que uso de goserelina durante la adyuvancia

posee un efecto protector de falla ovárica, ocurriendo solo en un 8% del grupo con goserelina vs un 22% en el grupo sin goserelina. Entre 218 pacientes evaluados el embarazo ocurrió en un 21% vs 11%, además se mejoró la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Moore.⁴⁹

En general, los esquemas de poliquimioterapia con base en antraciclinas y taxanos son los más apropiados para la enfermedad de alto riesgo (Estadio Clínico ≥ 2 , ganglios positivos, Her2 positivo, triple negativos), mientras que esquemas cortos y menos complejos pueden ser utilizados para tumores pequeños, con ganglios negativos (Tabla 7).

Esquemas de quimioterapia adyuvante o neo-adyuvante (Enfermedad Her2 Negativo)
Doxorubicina + Ciclofosfamida x 4 ciclos.
Docetaxel + Ciclofosfamida x 4 ciclos
Dosis densa de Doxorubicina + Ciclofosfamida x 4 ciclos, seguido de dosis densa de paclitaxel x 4 ciclos.
Doxorubicina + Ciclofosfamida x 4 ciclos, seguido por 12 ciclos de paclitaxel semanal.
Docetaxel + Doxorubicina + ciclofosfamida x 6 ciclos.

Tabla 7. Esquemas de quimioterapia adyuvante o neo-adyuvante en enfermedad Her2 (-)

Firma Genética

Existen herramientas que facilitan la toma de decisiones para definir qué paciente se pueden beneficiar o no del tratamiento adyuvante en la enfermedad temprana, con positividad a receptores hormonales, sin sobreexpresión de Her2 y en pacientes sin ganglios positivos; estas son las firmas genéticas de 21 o 70 genes. Actualmente la prueba genética de 21 genes es la única prueba recomendada por guías internacionales para utilidad clínica en pronóstico y predicción en la toma de decisiones, de los 21 genes

evaluaciones 16 están relacionados con cáncer y cinco de control. El estudio se recomienda en mujeres con etapa clínica I y II, ganglios negativos, receptores positivos, la prueba asume que estas mujeres pueden tener un excelente pronóstico con el uso de tamoxifeno adyuvante sin necesidad de quimioterapia y fue validado inicialmente por el estudio NSABP B-20, en mujeres tratadas con CMF y tamoxifeno contra tamoxifeno solo. En dicho estudio se demostró que la puntuación de recaída es pronóstico y predictivo en el grupo de riesgo, pero debido al esquema utilizado no está claro si la recomendación aplica a otros esquemas.⁵⁰ Una segunda validación se realizó con el estudio NSABP B-14, el grupo designado como bajo riesgo presentó recurrencia a distancia a 10 años en un 6.8% de los casos, el grupo de riesgo intermedio de 14.3% y el grupo de alto riesgo fue de 30.5%.¹

Tratamiento adyuvante de la enfermedad hormonal

La terapia endocrina reduce el riesgo de recurrencia sistémica e incrementa la supervivencia global en mujeres cuyos tumores expresan receptores hormonales (Estrógeno y/o progesterona), sin importar la edad, involucro ganglionar, tamaño tumoral, expresión de Her2 o uso de quimioterapia, por tal razón la terapia endocrina se recomienda para la mayoría de las mujeres con receptores hormonales positivos, la excepción es en aquellas mujeres ancianas con un cáncer favorable y comorbilidad médica. Uno de los tratamientos comúnmente usados es el Tamoxifeno, el cual es efectivo en mujeres pre y pos-menopáusicas cuando se recibe por 5 años. Un meta-análisis del EBCTCG demuestra que 5 años de tamoxifeno reduce el riesgo relativo de recurrencia a distancia en un 41% y el riesgo de mortalidad en un 34%.⁵² Estudios recientes apoyan al

tratamiento endocrino prolongado, el estudio ATLAS aleatoriamente asigno a 12,894 pacientes con receptores de estrógeno positivos a continuar con tamoxiemo por 5 años adicionales (10 años total) o discontinuar al completar los 5 años iniciales. La terapia prolongada redujo la tasa de recurrencia y mejoro la sobrevida global, la reducción absoluta de mortalidad fue del 2.8% a 15 años de seguimiento.⁵³

Estos resultados se confirmaron en el estudio ATTOM, en el cual se aleatorizo a 6,953 pacientes con tumores positivos para receptores de estrógeno a recibir 5 años adicionales de tamoxifeno, este estudio también demostró mejoría en la sobrevida global, especialmente después de 10 años de tratamiento, sin embargo el uso prolongado se asocio con un incremento en el riesgo de trombo-embolismo pulmonar HR 1.87 y cáncer endometrial HR 1.74.⁵⁴

Estudio	Terapia Endocrina	RR Recurrencia	RR mortalidad
Terapia inicial			
EBCTC	Tamoxifeno (5 años)	0.61	0.70
ATAC	Anastrozol vs Tamoxifeno	0.90	1.00
BIG 1-98	Letrozol vs Tamoxifeno (5 años)	0.88	0.81
Terapia secuencial			
BIG 1-98	TMX/Letrozol vs Letrozol	1.05	1.13
	Letrozol/TMX vs Letrozol	0.96	0.90
Terapia Extendida			
NCIC TCG MA.17	Tmx (5 años) → Letrozol (5 años)	0.68	0.98
ATLAS	Tamoxifeno (10 años)	0.84	0.93

Tabla 8. Estudios de adyuvancia endocrina con RR de recurrencia y mortalidad. RR: Riesgo relativo

En el 2014 fueron publicados los resultados del estudio SOFT y TEXT, 4,690¹ pacientes. Las mujeres fueron aleatoriamente asignadas a recibir 5 años de tamoxifeno o exemestano con supresión ovárica (Triptorelin, ooforectomía o RT ovárica) concurrente, con una media de seguimiento de 68 meses la sobrevida libre de enfermedad fue de 91.1% para exemestano más supresión ovárica, contra 87.3% en el grupo de tamoxifeno más supresión ovárica (HR 0.72), no se observó diferencia significativa en sobrevida global.⁵⁵ En estudio SOFT, 3,066 pacientes aleatorizados y estratificados según hubieran o no recibido quimioterapia previa (46.7% no, 53.3 si), para recibir 5 años de tamoxifeno, tamoxifeno más supresión ovárica o exemestano más supresión ovárica. A un seguimiento de 67 meses no se encontró cambio en ninguno de los desenlaces clínicos entre los pacientes que no recibieron quimioterapia, entre aquellos que si recibieron quimioterapia (53.3% de 1,084) y retuvieron un estado pre menopaúsico posterior a la quimioterapia, típicamente mujeres jóvenes con tumores de alto grado, la sobrevida libre de enfermedad mejoro de 77.1% con tamoxifeno a 80.7% con tamoxifeno y supresión ovárica, así como de 83.8% con exemestano y supresión ovárica. La adición de supresión ovárica al tamoxifeno no mostro diferencia significativa en SLE en el análisis primario, sin embargo exemestano más supresión ovárica si resultó en una reducción del riesgo de recurrencia en un 30%. Los resultados de ambos estudios apoyan considerar agregar supresión ovárica al exemestano para el tratamiento adyuvante en mujeres premenopáusicas con alto riesgo de recurrencia (< 35 años, con quimioterapia recomendada).⁵⁶

Tratamiento adyuvante de la enfermedad Her2 positiva

La presencia de Her2 es un importante blanco terapéutico que esta presente en alrededor de un 15-30% de los carcinomas de mama, ya sea sobre expresando la proteína HER2 (IHQ 3+) ó por amplificación genética del gen por FISH. La presencia de HER2 un un factor independiente de mal pronostico y también es un factor que predice el beneficio de terapia anti-HER (Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib). El trastuzumab posee efectividad limitada como agente único en la enfermedad metastásica Her2 positiva y solo se ha estudiado en combinación con quimioterapia en el escenario adyuvante. Los pacientes que poseen enfermedad Her2 positiva con ganglio positivo sin importar el tamaño tumoral o ganglios negativos con tumores mayores de 1 cm ($\geq T1c$) deberá ofrecerse tratamiento con quimioterapia combinada y trastuzumab para el manejo adyuvante. Algunos estudios han demostrado que las pacientes en la enfermedad T1a y T1b, Her2 positiva, ganglios negativos poseen un riesgo sustancial de recurrencia y muerte.⁵⁷⁻⁵⁸

Otros estudios apoyan la recomendación de que los tumores T1b, Her2 positivos, ganglios negativos sean considerados para tratamiento con trastuzumab adyuvante si cuentan con otras características de alto riesgo (edad joven, grado tumoral), sin embargo el papel del trastuzumab adyuvante en pacientes con T1aN0 permanece desconocido. Cuando el Trastuzumab se adiciona a la quimioterapia incrementa significativamente la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global en comparación con quimioterapia sola. Un meta-análisis de 9,748 pacientes, demostró una reducción del riesgo de

recurrencia del 38% y de un 34% de mortalidad al añadir esta terapia anti-Her.⁵⁹ El análisis más grande del tratamiento con trastuzumab combinado, es proveniente dos estudios americanos. El estudio NCCTG N9831 y el NSABP B31. En N9831, se asignó de manera aleatorizada a 1,944 pacientes a uno de tres grupos, AC trisemanal por 4 ciclos, seguido por 12 ciclos de paclitaxel semanal, quimioterapia seguido por un año de trastuzumab trisemanal (secuencial), quimioterapia con un año de trastuzumab iniciado en conjunto con el paclitaxel (concurrente); mientras que estudio NSABP B31, aleatorizó 2,101 pacientes a quimioterapia (AC trisemanal, seguido por 4 ciclos de paclitaxel trisemanal o quimioterapia y trastuzumab iniciando en conjunto con paclitaxel. Sin importar otras de las características de los pacientes, la adición del trastuzumab a la quimioterapia resultó en una mejoría de la supervivencia libre de enfermedad en un 48% y un incremento relativo de la supervivencia global en un 39%.⁶⁰

El estudio HERA y el FNCLCC PACS-04 compararon múltiples esquemas de quimioterapia seguidas por un año de trastuzumab contra quimioterapia sola.⁶¹⁻⁶² El estudio HERA demostró una mejoría importante en la supervivencia libre de enfermedad con Trastuzumab, mientras que el PACS-04 falló en demostrar eficacia adicional. Estos resultados sugieren una interacción entre la quimioterapia y trastuzumab, de ahí que la administración concurrente otorga mayor beneficio en comparación con la modalidad secuencial. Este concepto fue apoyado por el NCCTG N9831 el cual también demostró mayor beneficio en el brazo concurrente contra el secuencial. Actualmente la duración aceptada del trastuzumab adyuvante es de 1 año. En el seguimiento a 4 años del estudio HERA no se encontró diferencia en SLE o SG, por otro lado la toxicidad cardíaca fue mayor en el esquema de 2 años.⁶³ En contra parte, el estudio PHARE evaluó una

duración menor del trastuzumab adyuvante, el estudio con 3,880 mujeres fracasó en demostrar no-inferioridad entre 6 meses y 1 año de trastuzumab.⁶⁴

El trastuzumab puede interferir con la habilidad del miocardio para ajustarse a situaciones de estrés, resultado en toxicidad cardíaca. El trastuzumab en los estudios de adyuvancia han demostrado una diferencia menor del 4% de falla cardíaca congestiva o muerte, sin embargo 5% de los pacientes experimentan disminución de la fracción de eyección asintomática requiriendo discontinuar la terapia. El riesgo de la toxicidad cardíaca se asocia con la edad avanzada, hipertensión, función ventricular inicial deteriorada. La preocupación de esta toxicidad motivó a la realización del estudio BCIRG 006 el cual comparó un esquema sin antraciclinas (Docetaxel, carboplatino y trastuzumab), contra cuatro ciclos de AC trisemanal, seguido de cuatro ciclos de docetaxel solo o con trastuzumab por 1 año iniciando de manera concurrente con el taxano. El estudio confirmó el beneficio absoluto del trastuzumab a la quimioterapia (3% SLE y 1% SG a 5 años), favoreciendo al grupo con antraciclinas, sin embargo TCH se asoció con mejor toxicidad cardíaca y menor riesgo de leucemia secundaria en comparación con AC, haciendo un esquema aceptable para pacientes selectas.⁶⁵ El estudio ALTTO, presentado en el congreso de la sociedad americana de oncología médica del 2014 falló en demostrar un beneficio de agregar Lapatinib al esquema de trastuzumab en el escenario adyuvante.⁶⁶ A pesar de que en el escenario neo-adyuvante (NeoALTTO) el Lapatinib en conjunto con el trastuzumab sí demostró mejorar de manera significativa la tasa de respuestas patológicas completas.⁶⁷

Esquemas de quimioterapia adyuvante para la enfermedad HER positiva
Doxorubicina + Ciclofosfamida x 4 ciclos, seguido por 12 ciclos de paclitaxel semanal y trastuzumab .concurrente hasta completar un año.
Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab x 6 ciclos, seguido por trastuzumab por 34 semanas.
Quimioterapia adyuvante (diferentes esquemas), seguido por un año de trastuzumab.
Paclitaxel y trastuzumab semanal por 12 semanas, seguido por trastuzumab por 40 semanas.

Tabla 9. Esquemas de quimioterapia adyuvante para la enfermedad HER2 (+)

Tratamiento adyuvante en enfermedad triple negativa

En este grupo de pacientes, la terapia endocrina o la terapia blanco anti-Her no es efectiva, por tal motivo el pilar de tratamiento es la quimioterapia. A diferencia de otros subtipos, la biología del triple negativo es tan importante que el tamaño tumoral o involucro ganglionar no se correlaciona tan cercanamente con el pronóstico, por ejemplo un estudio sugiere que ya que un 1 ganglio axilar esta involucrado, ganglios adicionales involucrado no afectan más el pobre pronóstico de la enfermedad triple negativa, además tumores triple negativo con ganglios negativos, pero con tumores con tamaño mayor a 0.5 cm ($\geq T1B$) tienen un riesgo alto de enfermedad recurrente por lo que amerita discusión para terapia adyuvante.⁶⁸

La eficacia de la quimioterapia es mayor en tumores triples negativos, ya que este grupo posee un riesgo mayor de recurrencia, en especial dentro de los primeros 2 a 3 años y a diferencia de la enfermedad hormonal cuyo riesgo de recurrencia ocurre después de

los 5 a 10 años. A pesar de esta diferencia, los esquemas de tratamiento actualmente recomendados para los triples negativos son idénticos a la enfermedad hormonal.

Tratamiento neo-adyuvante y enfermedad localmente avanzada

Las pacientes con EC III usualmente se clasifican como localmente avanzado, este escenario puede ser dividido en dos categorías generales, la primeras son aquellas pacientes con tumores grandes o múltiples ganglios axilares afectados, pero que pueden tratarse inicialmente de manera quirúrgica y en aquellas pacientes que no son candidatas a tratamiento quirúrgico iniciar por involucro de piel, pared torácica o involucro ganglionar extenso que imposibilita la resección quirúrgica inicial. Las pacientes con EC III podrían tratarse de la misma forma que los estadios temprano, pero usualmente el método preferido es iniciar quimioterapia neo-adyuvante, seguido por el procedimiento quirúrgico y radio terapia.

Un meta-análisis de 9 estudios aleatorizados que incluye 3,946 pacientes evaluó los resultados del tratamiento sistémico en la enfermedad operable cuando se administro de manera pre-operatoria, contra la pos-operatoria, mostrando que no existía diferencia en mortalidad o recurrencia a distancia. Neo-adyuvancia esta asociado en un gran porcentaje con respuesta, permitiendo lograr cirugías conservadora en una buena cantidad de pacientes.⁶⁹⁻⁷⁰

Se ha documentado un gran riesgo en recaída en aquellas pacientes que únicamente reciben radioterapia como tratamiento local, posterior a la neo-adyuvancia, incluso cuando hayan presentado respuesta completa, por lo que se fuertemente se sugiere tratar quirúrgicamente el la región del tumor primario para optimizar el control local.⁷¹

Aquellas pacientes con enfermedad EC IIB (T3NO), EC III, o con ganglios positivos posterior al tratamiento preoperatorio, se benefician de la radioterapia pos-mastectomía (PMRT) para mejorar el control local,⁷² sin embargo esta decisión es menos clara cuando los pacientes no caen en estas categorías, no obstante la radioterapia adyuvante se recomienda cuando las pacientes tienen un riesgo mayor del 10% de recurrencia local.

Quimioterapia Neo-Adyuvante

La definición de respuesta patológica completa varia según la literatura, pero el conceso la define como la ausencia de carcinoma invasor en la mama o ganglios axiales.⁷³ La respuesta patológica completa esta asociada con un pronostico más favorable en comparación con las pacientes que continúan con enfermedad residual en la mama y/o axila a pesar del tratamiento neoadyuvante.⁷³ Los estudios de la NSABP B-18 y B27 compararon la quimioterapia neo adyuvante, contra adyuvante usando esquemas basado en AC o AC seguido por docetaxel,⁷⁴ ambos estudios demostraron una SLE y SG superior entre los pacientes que lograron una respuesta patológica completa, lo cual sucedió en un 13-26% de los casos. Los tumores triples negativos poseen un peor pronostico en general, sin embargo de manera paradójica es un tumor con alta quimio-sensibilidad, en dichas pacientes con tumores triples negativos y respuesta patológica completa, también presentan un pronostico más favorable, similar a los no triples negativos que logran una respuesta patológica completa.⁷⁵ La enfermedad residual posterior a la neo-adyuvancia tanto en triples negativos, como en enfermedad Her2 esta asociada con peor SLE en comparacion con otros subtipos, de esta manera la neo-

adyuvancia sirve como una herramienta para evaluar la biología tumoral, resistencia de la enfermedad y pronóstico. Cuando se decide iniciar por neo-adyuvancia el esquema de quimioterapia deberá ser el mismo que se habría seleccionado para la adyuvancia.

Dada la estrecha relación entre la respuesta patología completa y la sobrevida global, se han realizado varios ensayos dirigidos a evaluar los esquemas que incrementen la tasa de respuesta. En el estudio CALGB 40603, evaluó la adición del carboplatino al esquema del AC en pacientes con EC II y II, triple negativos, la tasa de respuesta patológica fue del 41% para los pacientes en quimioterapia estándar y del 54% para pacientes en el grupo de carboplatino ($p=0.0029$).⁷⁶ Esta mejoría significativa en la tasa de respuesta también fue obtenida cuando se añadió carboplatino a esquemas más complejos de neo-adyuvancia basada en AC y taxanos con enfermedad triple negativa, con un incremento absoluto del 20.8% (GeparSixto).⁷⁷ Aun se necesitan biomarcadores para predecir respuesta a carboplatino y obtener una mejor selección de pacientes y a pesar de datos prometedores, no existe datos publicados que definan el papel de carboplatino en el escenario adyuvante y su efectos sobre SLE y SG.

Terapia endocrina neo-adyuvante

La terapia neo-adyuvante endocrina es un tratamiento aceptable para mujeres posmenopáusicas con enfermedad hormonal positiva, aunque la tasa de respuesta patológica completa es baja (1-8%). Al menos 5 estudios aleatorizados han demostrado superioridad de los IA, en comparación con el tamoxifeno.⁷⁸ El estudio IMPACT comparó la terapia de Anastrozol neo-adyuvante, contra tamoxifeno y la combinación de estos

dos, encontrando mayor beneficio con Anastrozol.⁷⁹ Los 3 inhibidores de aromatasas de última generación (Anastrozol, Letrozol y Exemestano) tienen la misma eficacia como en el escenario neo adyuvante.

Terapia anti-Her2 Neo-adyuvante

Como la enfermedad triple negativa, la enfermedad Her2 tienen mayor probabilidad de respuesta al tratamiento pre-operatorio y esta tasa de respuesta se incrementa significativamente cuando se añade terapia dirigida para Her2. Un meta-análisis evaluó dos estudios con esquemas de quimioterapia, con o sin trastuzumab y demostró una mejoría de un 20-40% y una reducción del riesgo relativo de recurrencia del 33%.⁸⁰

Con el intento de añadir eficacia al trastuzumab dos estudios fase III se diseñaron con el objetivo de evaluar el papel del Lapatinib en este escenario. El estudio GeparQuinto (GBG 44) comparó cuatro ciclos de epirrubicina y ciclofosfamida seguido de cuatro ciclos de docetaxel concurrente con Lapatinib o trastuzumab, entre 620 pacientes la respuesta patológica completa fue mayor en el brazo de trastuzumab en comparación con Lapatinib (30.3% vs 22.7% $p=0.04$). El estudio NeoALTTO, evaluó la combinación de Lapatinib, Trastuzumab y Paclitaxel resultando en una tasa de respuesta superior del 51.3%, este beneficio motivó a la evaluación de la combinación con pertuzumab, el estudio NeoSphere, fase II evaluó 417 pacientes a recibir 4 ciclos de docetaxel en combinación con Trastuzumab, pertuzumab o ambos, y ambas terapias anti-her sin quimioterapia.⁸¹ La combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel obtuvo una respuesta patológica completa del 39%, superior a los demás grupos. Este estudio, además del

estudio TRYPHENA,⁸² llevaron a la aprobación acelerada por la FDA para esta combinación en el manejo neo-adyuvante de la enfermedad Her2 positiva.

Manejo de carcinoma inflamatorio

El carcinoma inflamatorio de mama (T4d), es una variedad rara que representa alrededor del 2% de los carcinomas mamarios en los estados unidos y cuenta con un perfil molecular único, caracterizado por la sobreexpresión de la proteína de adhesión epitelial E-cadhereina, sobreexpresión de oncogen RhoC y alta frecuencia de mutaciones de TP53.⁸³ El diagnostico es clínico en base a la presencia de una presentación localmente avanzada, de rápida evolución y cambios eritematosos en la piel, calor, edema (piel de naranja), aumento de volumen y dolor. Usualmente ocurre en una periodo de tiempo de 3 meses, pero no esta presente por más de 6 meses. Esta variedad se designa inflamatoria que clínicamente aparente una mastitis, una tumoración franca esta ausente con frecuencia y patológicamente se puede encontrar émbolos tumorales dentro de los linfáticos dérmicos hasta en un 75% de los casos, pero su ausencia no descarta que sea de variedad inflamatorio.⁸⁴ En estas situaciones la resonancia magnética es más sensible y específica para el hallazgo de masas y confinar respuesta a la neo-adyuvancia. Los pacientes con enfermedad infamatorio tienen un riesgo 2 veces mayor de mortalidad que aquellos que no la tienen y sobrevida globales menores del 50%. Aproximadamente 20-40% tienen enfermedad metastásica al diagnostico y dado al riesgo de desarrollar enfermedad a distancia se recomienda un abordaje trimodal con quimioterapia neo-adyuvante, seguido de mastectomía y radioterapia. La enfermedad

hormonal inflamatoria se trata igual que la no inflamatoria con la terapia endocrina adyuvante por 5 años al terminar la quimioterapia. El objetivo de la quimioterapia neo-adyuvante es hacer la enfermedad operable, la cirugía conservadora está contraindicada y también el GC. La mastectomía total con disección de la axila en los niveles I y II presenta un control quirúrgico óptimo, posteriormente se recomienda radioterapia aunque la dosis y secuencia no está bien establecida, generalmente incluye la pared torácica, y los ganglios (supra-claviculares, infra-claviculares, mamilares internos) y se llega a una dosis acumulada de 66 Gys. La reconstrucción se difiere para evitar retraso en la terapia local. La radioterapia también se podría adicionar previo a la cirugía en caso de que no exista una respuesta adecuada con la quimioterapia neo-adyuvante.⁸⁵

Tratamiento de la enfermedad locamente recurrente

La recurrencia loco regional se define como la recidiva en la glándula mamaria ipsilateral seguida de una cirugía conservadora, recidiva en la pared torácica seguida de una mastectomía (con o sin radiación) o recidiva ganglionar. Aquellas recurrencias dentro de los primeros 5 años después del diagnóstico son tratadas con un intento curativo, a pesar de que este evento está asociado con un peor pronóstico que aquellas recurrencias que ocurren después. Aquellas recurrencias que se desarrollan después de los 5 años, generalmente representan un segundo tumor primario y poseen un pronóstico más favorable en comparación con las recurrencias tempranas. El tratamiento de la recurrencia loco regional requiere un abordaje multidisciplinario, históricamente las recurrencias ipsilaterales seguidas de cirugías conservadoras se asocian con un incremento de 3 a 4 veces el riesgo de presentar metástasis sistémicas. El NSABP

realizo una revisión de los 5 estudios más recientes de adyuvancia, involucrando un total de 2,669 mujeres tratadas con cirugía conservadora, radioterapia y adyuvancia sistémica y encontró que aquellas pacientes que presentan recurrencias locales ipsilaterales tienen

2.72 veces el riesgo de desarrollar metástasis a 5 años y 2.58 veces el riesgo de mortalidad en comparación con aquellas pacientes que no presentaron recurrencia. Aquellas mujeres que presentaron recurrencia en la pared torácica posterior a la mastectomía presentaron aun peor pronóstico con 6.68 veces el riesgo de recurrencia a distancia a 5 años y 5.85 el riesgo de mortalidad.⁸⁶ Las pacientes con recurrencias ipsilaterales deberán ser tratadas con mastectomía, dado a que la radiación puede estar contraindicada, los niveles ganglionares axilares I y II deben ser resecados si no fue hecho previamente. El tratamiento de la recurrencia de la pared torácica requiere una resección quirúrgica con el objetivo de obtener márgenes negativos, la pared torácica y ganglios supraclaviculares deberán recibir radioterapia estándar si no fue realizado previamente.

Terapia sistémica en la enfermedad localmente recurrente

La terapia sistémica generalmente se administra posterior al tratamiento loco-regional basado en datos que apoyan su eficacia. El estudio CALOR, reclutó a 162 pacientes de 977 con carcinoma de mama invasor que desarrollar recurrencia aislada local y/o regional ipsilateral posterior a cirugía conservadora o mastectomía.⁸⁷ Los pacientes recibieron radioterapia, terapia endocrina, o trastuzumab como indicado y fueron aleatorizados a recibir quimioterapia o no, la selección del esquema de quimio fue según

la elección del médico tratante. En el análisis a 5 años, la supervivencia libre de enfermedad mejoró de 57% (no quimioterapia) a 69% (quimioterapia), el beneficio se observó de manera principal en los tumores triples negativos (67% con QT vs 35% sin QT), la supervivencia global también fue superior (88% con QT vs 76% sin QT), pero no alcanzó significancia estadística. Aunque fue un estudio con falta de poder estadístico, avala el uso de quimioterapia adyuvante en la enfermedad localmente recurrente.

Enfermedad Metastásica

La enfermedad metastásica de mama es una entidad extremadamente heterogénea, con opciones de tratamiento que se basan en la localización de la enfermedad metastásica, número de sitios involucrados, así como del perfil biológico tumoral. El objetivo general del tratamiento de la enfermedad metastásica es disminuir la velocidad de progresión, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia sin causar una toxicidad significativa por el tratamiento. Actualmente la enfermedad metastásica del cáncer de mama se considera una enfermedad crónica, el tratamiento principal se basa en quimioterapia en monodroga. Los sitios más comunes de diseminación incluyen el hueso, hígado y pulmón. La enfermedad metastásica en SNC es menos frecuente, sin embargo los subtipos Her2 y triple negativo tienen una predilección a este sitio y se asocian con una frecuencia de metástasis cerebrales en un 23 y 24% respectivamente, un número alto cuando se compara con el 10% que se presenta en la enfermedad hormonal.⁸⁸

Tratamiento hormonal de la enfermedad metastásica

La terapia endocrina deberá ser considerada como tratamiento de primera elección en el escenario de la enfermedad positiva para receptores hormonales (RE y RP), enfermedad no rápidamente progresiva en ausencia de crisis visceral. Las tasas de respuesta son equivalente a las de un solo agente de quimioterapia para la primera línea, aunque el tiempo de acción es más lento para la terapia endocrina que para la quimioterapia y cambiar a quimioterapia a la progresión es una opción del manejo, esta decisión se basa en la probabilidad de respuesta adicional al tratamiento endocrino, así como a la evolución rápida y/o crisis visceral.

La elección de la terapia endocrina es dependiente al estado menopáusico de la paciente, el tipo de terapia utilizada en la adyuvancia y la duración entre la adyuvancia y la recurrencia. Históricamente la supresión ovárica ha sido también una terapia efectiva en mujeres pre menopáusicas con enfermedad metastásica hormonal positiva, el uso de agonistas de LHRH (ooforectomía médica) da equivalentes resultado en comparación con la ooforectomía quirúrgica, el tamoxifeno también se ha demostrado ser igual de efectivo que la ablación ovárica. Un meta-análisis de cuatro estudios aleatorizados de 506 pacientes pre-menopáusicas comparó un agonista de LHRH solo, contra la combinación del agonista de LHRH y tamoxifeno. Se encontró una reducción del riesgo de mortalidad del 22% y reducción del 30% del riesgo de progresión con la combinación.⁸⁹ En las mujeres posmenopáusicas, los inhibidores de aromatasa de tercera generación (letrozol, anastrozol y exemestano) han demostrado ser superiores al tamoxifeno en la primera línea de la enfermedad metastásica con una reducción de

mortalidad del 11%, por tal motivo se recomienda los IA en las mujeres posmenopáusicas con excepción que la progresión haya ocurrido durante la adyuvancia con IA, en dado caso el tamoxifeno o fulvestrant puede ser utilizado en primea línea.

Fulvestrant, es un análogo del 17-beta estradiol, que general disrupción de los receptores de estrógeno y degradación cuando se une a ellos, ocasionando inhibición de la señalización de estrógenos y subsecuentemente el crecimiento celular. A diferencia del resto de las terapias endocrinas, el fulvestrant se administra de manera mensual y por vía intramuscular. El estudio FIRST demostró la superioridad del tiempo a la progresión en comparación con anastrozol en el escenario de primera línea, sin embargo el beneficio clínico y la respuesta global fueron equiparables.⁹⁰ El estudio CONFIRM, demostró la relación de la dosis con la SLE y la SG, apoyando los resultados del estudios FIRST en el cual se administro a una dosis de 500 mg IM⁹¹⁻⁹² Fulvestrant también posee actividad en segunda y tercera línea de tratamiento, tres estudios en mujeres posmenopáusicas investigaron la combinación de fulvestrant con IA en la enfermedad hormonal recurrente, estos estudios usaron una dosis más baja de 250 mg mensual. SWOG 0226 aleatorizo a 694 pacientes al tratamiento de primera línea con anastrozol solo o en combinación con fulvestrant, con cruzamiento a fulvestrant después de la progresión, 60% de los pacientes no habían tenido exposición a la terapia endocrina adyuvante , con un seguimiento a 35 meses el desenlace principal de SLE fue a favor de la combinación (15 meses vs 13.5 meses $p=0.007$), la SG también fue superior para la combinación (47.7 meses vs 41.3 meses).⁹³ Estos resultados contrastan con los del estudio FACT, en el cual se aleatorizo a 514 pacientes al tratamiento de primera línea con anastrozol y

fulvestrant contra anastrozol solo, a diferencia del estudio previo dos terceras partes habían estado expuestas a terapia endocrina con tamoxifeno en la adyuvancia, en este estudio no se encontró diferencia en la SLE, 10.8 meses (combinación) vs 10.2 meses (IA solo), ni tampoco en SG (37.8 meses vs 38.2 meses).⁹⁴ Por último el estudio fase III SoFEA evaluó a pacientes que habían progresado a un IA no esteroideo y aleatorizó a 723 pacientes a fulvestrant más placebo, fulvestrant más anastrozol o fulvestrant más exemestano., tampoco hubo diferencia en SLE o SG en los 3 grupos.⁹⁵ Estos estudios apoyan la recomendación para la enfermedad hormonal que progresa a una IA no esteroideo, el exemestano solo o fulvestrant solo, son buenas opciones de tratamiento y el beneficio de la combinación de fulvestrant con IA se reserva para pacientes que sean vírgenes a la terapia endocrina; una población rara dado a que la mayoría de los pacientes reciben terapia endocrina adyuvante.

Una vía de señalización mayor involucrada en el desarrollo de la resistencia hormonal es la del PI3K-AKT-mTOR. La inhibición de esta vía puede ocurrir inhibiendo mTOR con análogos de la rapamicina, como everolimus y temsirolimus. La eficacia de añadir de la inhibición de mTOR para evadir la resistencia endocrina se evaluó en el estudio TAMRAD y BOLERO-2. TAMRAD, es un estudio fase II de 111 pacientes posmenopáusicas, las cuales habían recibido IA en la adyuvancia (41%) o como primera línea de enfermedad metastásica (67%). El objetivo primario de beneficio clínico (respuesta completa, parcial o enfermedad estable a 6 meses) se alcanzó en el 61% de las pacientes en el grupo de la combinación, en comparación del 42% del grupo tratadas con tamoxifeno solo, $p=0.045$. Se observó un mayor beneficio en los pacientes con resistencia secundaria,

(74% vs 48% tmx solo) definida como la enfermedad que progresa después de 6 meses de haber completado la adyuvancia o que presentaban respuesta a los 6 meses o más como primera línea, en comparación con los pacientes con resistencia primaria (46% combinación vs 36 tamoxifeno), definido como los pacientes que progresaron durante o dentro de los primeros 6 meses de haber terminado la adyuvancia o en progresión dentro los primeros 6 meses en primera línea.⁹⁶ El estudio BOLERO-2 apoya aun más la hipótesis que el everolimus es efectivo para evadir la resistencia endocrina, en este estudio se aleatorizó a 724 pacientes posmenopáusicas cuya enfermedad había progresado durante un IA no esteroideo a la combinación de everolimus y exemestano, o exemestano solo. La SLE media fue de 4.1 meses (exemestano) vs 10.6 meses (combinación) HR 0.36 $p < 0.001$, este estudio motivo a aprobación de la FDA en el 2012 del everolimus en combinación con exemestano para el manejo de la enfermedad hormonal con progresión a letrozol o anastrozol.⁹⁷

Otra vía de señalización importante para facilitar la respuesta a la terapia hormonal involucra la vía dependiente de ciclinas (CDK) 4 y 6. En febrero del 2015, la FDA aprobó de manear acelerada el palbociclib, un inhibidor CDK4 que bloquea la progresión del ciclo celular de G1 a S, su aprobación se basó en los resultados del estudio fase II (PALOMA-1) de 165 en el cual se aleatorizó a palbociclib, más letrozol contra letrozol solo como primera línea de tratamiento, encontrando una diferencia de supervivencia libre de progresión de 10.2 meses vs 20.2 meses (combinación), HR 0.49. La tasa de respuesta también se incrementó de 39.4% a 55.4% (combinación).⁹⁸ El estudio

PALOMA-3 comparo fulvestrant más palbociclib contra fulvestrant más placebo, en pacientes con enfermedad metastásica, RH (+), previamente tratados con terapia endocrina para la enfermedad metastásica o hayan progresado durante la terapia endocrina, en dicho estudio la SLE mejoro de 4 meses a 9 meses con la combinación de palbociclib ($p < 0.001$).⁹⁹

Manejo de la enfermedad metastásica

La quimioterapia continua siendo el pilar del tratamiento para la enfermedad metastásica de mama con receptores hormonales negativos y en aquellas con receptores hormonales positivos en caso de crisis visceral o enfermedad refractaria a la terapia endocrina. El tratamiento secuencial de agentes únicos se recomienda sobre la combinación de quimioterapia, dado a que esta ultima se asocio con mayor toxicidad sin un claro beneficio en sobrevida.

Las antraciclinas y taxanos son unos los agentes más activos en este escenario, sin embargo el uso en el escenario adyuvante a promovido el desarrollo de otros agentes. La doxorubicina en mono droga y la doxorubicina pegilada se asocia con una tasa de respuesta entre el 35 y 40%, mientras que la versión pegilada se asocia con mayor seguridad cardiaca.¹⁰⁰ Entre los taxanos, los mas utilizados como agentes único se incluyen el paclitaxel, docetaxel y nab-paclitaxel, los cuales están asociados con una tasa de respuesta aproximada del 40%, para los resistentes a antraciclinas, su administración optima varia mientras que el paclitaxel se administra de manera semanal, el docetaxel

se hace de manera trisemanal y el nab-paclitaxel es efectivo de ambas maneras.¹⁰¹ Un estudio aleatorizado de 799 pacientes de paclitaxel en primera línea, demostrando una SLE de 10.6, en comparación con 9.6 meses (nab-paclitaxel) y 7.6 meses (ixabepilone).¹⁰²

El desarrollo de resistencia a taxanos se ha convertido cada vez en un tema mas común debido al uso de taxanos en el escenario adyuvante. Existen varios mecanismo de resistencia, incluyendo la sobreexpresión e incremento de la actividad de la bomba de eflujo de la glicoproteína-P, el desarrollo de mutaciones de los genes de la tubulina y alteraciones de la expresión de la tubulina. El estudio EMBRACE, aleatorizo a 762 pacientes con cáncer de mama metastásico y que hayn recibido entre 2 y 5 líneas previas de quimioterapia, incluyen antraciclinas y taxanos, los grupos se fueron aleatorizados a recibir eribulina vs quimioterapia de elección por el medico tratante. Los pacientes tratados con eribulina presentaron una mejoría significativa de la sobrevida global 13.1 meses vs 10.6. Otros agentes disponibles para el tratamiento de la enfermedad metastásica con exposición previa a las antraciclinas/taxanos, y con tasas de respuesta de alrededor del 30% incluyen la capacitabina, gemcibtaina, vinorelbina. Los platinos, como el cisplatino y carboplatino, son agentes que actúan dañando el DNA y aparentan ser mas efectivo en las mujeres con enfermedad triple negativa, en especial aquellas con mutaciones del BRCA. La duración optima de la quimioterapia citotóxica para la enfermedad metastásica permanece desconocida, en general la continuación del tratamiento resulta en prolongación de la SLE, especialmente en la primera línea, pero

esto no se ha reflejado en el SG, por tal motivo la duración de la quimioterapia debe ser ajustado para cada paciente de manera individual.

Terapia anti-Her para enfermedad metastásica

Pertuzumab y trastuzumab están dirigidos hacia el dominio extracelular del Her2; trastuzumab se une al subdominio IV e interrumpe la señalización, mientras que pertuzumab se une al subdominio II lo cual interrumpe la dimerización de HER2 y subsecuente la señalización dependiente del ligando. El estudio CLEOPATRA, evaluó el beneficio de la adición del pertuzumab a la combinación del docetaxel y trastuzumab en primera línea de la enfermedad metastásica, en pacientes Her2 positivas.¹⁰³ Este estudio fase 3, aleatorizo a 808 pacientes a recibir los 3 medicamentos (pertuzumab, trastuzumab y docetaxel en comparación con trastuzumab, docetaxel y placebo. El objetivo primario fue la SLE la cual fue mejorada de 18.5 meses vs 12.2 meses (HR 0.62 $p < 0.001$), una mejoría de seis meses también se observó en el grupo de pacientes que ya habían sido expuestas al trastuzumab. La tasa de respuesta objetiva fue superior al grupo de 3 fármacos (80.2% vs 69.2%) $p: 0.001$, así mismo la SG mejoró en el grupo del doble anti-Her con una reducción del riesgo de mortalidad del 34%. 295 El análisis final de SG fue publicado en la reunión anual del 2014 de la sociedad europea de oncología médica (ESMO), resultando en una mejoría de 56.6 meses, una mejoría de 15 meses en comparación con el brazo de trastuzumab y docetaxel.

La terapia con trastuzumab monodroga ofrece una tasa de respuesta globales del 15% al 26%, la adición de quimioterapia al trastuzumab en primera línea incrementa la tasa de respuesta del 60% al 70%, sin importar que tipo de quimioterapia se administra, esta respuesta dramática motivo a los oncólogos de continuar el trastuzumab de manera empírica a la progresión. El estudio GBC26/BIG 3-05 confirmo el beneficio de continuar la terapia con trastuzumab a la progresión con un esquema de quimioterapia alterno.¹⁰⁴

Lapatinib, es un inhibidor de tirosina quinasa (TKI), que es efectivo en la enfermedad HER2 positiva, ya sea en combinación con trastuzumab o en combinación con capecitabina. La combinación de lapatinib más capecitabina seguida de la progresión durante el tratamiento con trastuzumab resulto en el doble del tiempo de la progresión en comparación con capecitabina sola, pero solo una tendencia en mejoría en sobrevida global, esto probablemente por efectos del cross-over. El T-DM1, es un anticuerpo conjugado de trastuzumab (T) y quimioterapia (DM1), que causa inhibición de microtúbulos. El estudio EMILIA evaluó el efecto de T-DM1 sobre la SLP y SG en comparación de la combinación de Lapatinib y Capecitabina. Se aleatorizo a 991 pacientes con enfermedad metastásica HER2 positiva cuya enfermedad habia progresado durante tratamiento con trastuzumab y taxano. El tratamiento con T-DM1, resulto en un mejoría del 12.8% en la tasa de respuesta y una mejoría de 3 meses en sobrevida libre de progresión (HR 0.65), así mismo presento una reducción del riesgo de mortalidad de un 32% (HR 0.68 $P < 0.002$) en comparación con la combinación de capecitabina y lapatinib.¹⁰⁵ La diferencia en SLP y SG a favor de T-DM1 fueron altamente significativas y además fue menos toxico que la combinación de capecitabina y lapatinib.

El estudio MARIANNE no demostró mejoría en SLP de la combinación de pertuzumab y T-DM1 en primera línea para enfermedad HER2 positiva.¹⁰⁶ Además, T-DM1 solo o combinado con pertuzumab no mejoraron la SLP en comparación con quimioterapia basada en taxano en combinación con trastuzumab. El estudio TH3RESA, involucro 602 pacientes con enfermedad recurrente, HER2 positiva y fueron aleatoriamente asignados a T-DM1 o al tratamiento de elección del medico,¹⁰⁷ aproximadamente 30% de los pacientes habían recibido mas de 5 esquemas de quimioterapia para la enfermedad recurrente, el objetivo primario fue la SLP la cual fue superior a favor del brazo de T-DM1, con un HR de 0.53 ($p < 0.0001$). La superioridad de T-DM1 también fue observada para el grupo de pacientes que habían recibido trastuzumab. Basado en los resultados del estudio EMILIA y TH3RESA, T-DM1 se ubica como una opción efectiva y tolerable para el manejo de la enfermedad Her2 positiva que ha progresado a trastuzumab y taxanos.

Enfermedad metastásica Her2 positiva / Hormonal positiva

Aproximadamente un cuarenta y cinco por ciento de los tumores Her2 positivos, también presenta positividad para receptores hormonales, lo cual permite un blanco terapéutico doble, sin embargo existe una comunicación cruzada entre ambos receptores la cual resulta en resistencia relativa a la terapia endocrina sola. La combinación de trastuzumab con anastrozol y lapatinib con letrozol, significativamente mejora la SLP y beneficio clínico en comparación con el tratamiento endocrino solo, sin embargo no demostró un beneficio sobre la SG.¹⁰⁸

Capítulo III: Hipótesis

Reconocemos que previo a la reforma de salud y a la creación del Seguro Popular, el acceso al tratamiento oncológico especializado comprendido por de cirugía oncológica, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal y terapia blanco, era de difícil acceso para la población sin algún tipo de afiliación de seguridad social como IMSS o ISSTE, dado al elevado costo que representa el manejo multimodal. El Seguro Popular ha sido evaluado ampliamente desde el punto de vista económico, gerencial y de salud pública, sin embargo a nuestro conocimiento nadie ha estudiado la eficacia clínica que ha representado este programa en las pacientes con cáncer de mama. Nosotros pensamos que el acceso al tratamiento especializado brindado y financiado a través del Seguro Popular ha facilitado la adherencia al tratamiento, permitiendo secundariamente recibir tratamientos previamente inaccesible, e impactando favorablemente sobre los desenlaces en sobrevida libre de progresión y sobrevida global, en comparación con las pacientes con cáncer de mama atendidas en nuestro centro previo a la implementación de este programa.

Así mismo, otra de nuestras hipótesis respecto al Seguro Popular es sobre la madurez y funcionalidad que pudiera tener este programa desde que se puso en marcha, hasta la actualidad, por lo que planeamos comparar dos cohortes del Seguro Popular, denominadas SP1 y SP2 representando el periodo inicial del 2008-2009, y la segunda del 2012-2013, tras 4 años de haber entrado en función, con el objetivo de analizar si la segunda fase tuviese un mayor impacto clínico en comparación con la primera.

Capítulo IV: Objetivos

El objetivo de este estudio es cuantificar de manera retrospectiva el probable beneficio clínico que ha brindado el programa del Seguro Popular a las pacientes con cáncer de mama invasor atendidas en el Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, evaluando principalmente el acceso y adherencia a la terapia oncológica especializada, así como el impacto en sobrevida libre de progresión, sobrevida global y comparando estos resultados con una cohorte de pacientes de nuestro mismo centro que fueron atendidas en la era previa (200-2007) a la implementación del Seguro Popular.

Objetivos específicos:

- Valorar el perfil epidemiológico de las pacientes con cáncer de mama del Centro Universitario Contra el Cáncer. 2000-2015.
- Valorar características clínicas de la población en estudio: Genero, Edad, Estadio Clínico, y subtipo molecular de cáncer de mama.
- Valorar los tratamiento recibido, tanto de manejo quirúrgico, radioterapia y tratamientos sistémicos de quimioterapia, terapia hormonal y terapia blanco.
- Valorar la adherencia al tratamiento sistémico de quimioterapia.
- Valorar el tiempo promedio de inicio de tratamiento desde la primera consulta.

- Valorar el tiempo promedio entre ciclos de quimioterapia, tomando como estándar 21 días de descanso entre ciclos.
- Valorar el acceso a la radioterapia
- Valorar el acceso a la terapia blanco con trastuzumab, el numero de ciclos recibidos y el tiempo promedio entre ciclos.

Capítulo V: Material y Métodos

A través de la base de datos electrónica del Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC) seleccionamos a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama entre el periodo del año 2000 al años 2015, únicamente carcinomas invasores, excluyendo todos los diagnósticos de carcinomas insitu. Se recupero un total de 4,030 pacientes, posteriormente a través de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionados solo aquellas pacientes sin algún otro tipo de seguridad social (IMSS, ISSTE, ISSTE León, Pemex, clínicas municipales, servicios universitarios) otro al Seguro Popular, quedando un total de 1,004 pacientes. De este ultima cohorte, 173 pacientes acudieron a recibir manejo para el cáncer de mama previo a la implementación del SP (Enero 2008), mientras que 831 pacientes recibieron atención dentro del programa del SP. Del grupo de previo a la implementación del Seguro Popular (NoSP), se excluyeron un total de 69 pacientes por haber recibido algún tratamiento oncológico especializado (quimioterapia, radioterapia o cirugía) fuera de nuestro centro o por haber llevado un seguimiento minino mayor a 3 meses, quedando con un total de 104 pacientes. Buscando comparar este grupo de manera equilibrada y con los mismo criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron dos grupos de 104 pacientes, el primero del periodo de Enero 2008 a Agosto 2009 (SP1), y el segundo del periodo de Enero 2012 a Abril 2013. El motivo de tener dos grupo dentro del periodo del Seguro Popular es debido a que pensamos que

en sus primeros años el programa no contaba con una madures suficiente y con el segundo grupo, buscamos comparar un programa plenamente funcional y maduro.

Análisis Estadístico

Los datos recolectados fueron almacenado utilizando el software de Microsoft Excel, 2015 y los datos de sobrevida fueron procesados utilizando el software estadístico SPSS, con el cual se analizo la supervivencia y se desarrollaron graficas de Kaplan y Mier, además se utilizo la prueba T de student para valorar las diferencias en sobrevida entre los grupos de NoSP, SP1, SP2 y SP1y2.

Capítulo VI: Resultados

De la base de datos electrónica (BDE) del Centro Universitario Contra el Cáncer, del periodo del año 2000-2015, se recaudaron 4,030 pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama, únicamente carcinomas invasores, excluyendo aquellos tumores insitu. Se continuo a realizar un análisis inicial para valorar datos epidemiológicos basales como el numero de casos por años atendido en el CUCC, edad al diagnóstico, genero y lugar de origen. Encontrando que el numero de casos nuevos ha incrementado de manera continua desde un promedio de 161 nuevos casos (2000-01) a un promedio de 356 casos por año (2014-15). Respecto al genero, 3,970 pacientes (98.5%) correspondieron al genero femenino y solo 60 pacientes (1.48%) fueron del genero masculino.

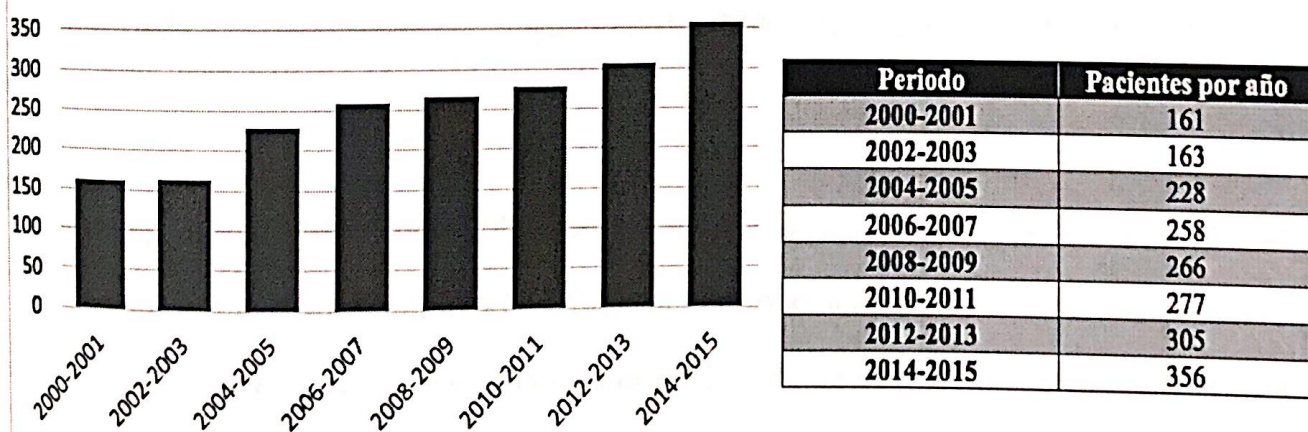
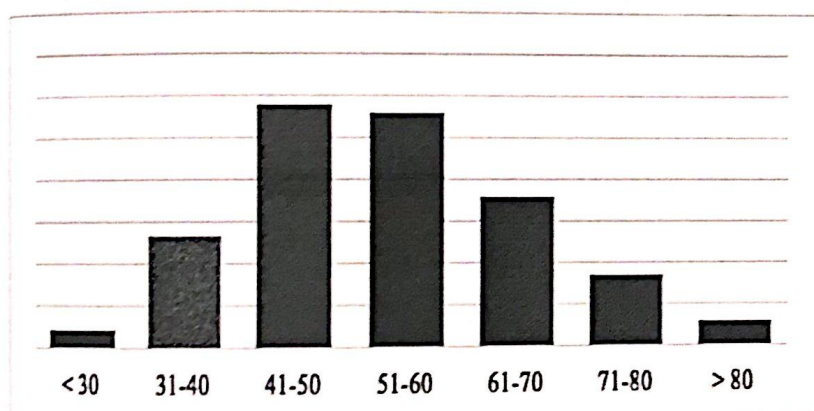


Fig 6. y Tabla 10. Promedio de casos nuevos atendidos en el Centro Universitario Contra el Cáncer por periodos.

La edad media al diagnóstico fue de 54 años, con un rango de edades desde los 19 años hasta los 100 años, al hacer el análisis de edades por género encontramos que en las mujeres la edad media fue de 54 años, mientras que en el grupo de pacientes masculino desarrollaron el cáncer de mama a una mayor edad, 60 años. La mayor parte de los pacientes (56%) se concentraron entre los grupos de 41 a 60 años, con un total de 2,263 pacientes de 4,030, por otro lado se encontró que el grupo de pacientes jóvenes, < 40 años, representó el 15% (610 pacientes) de la BDE.



Rango de edades	Pacientes
< 30	79
31-40	531
41-50	1153
51-60	1110
61-70	710
71-80	336
> 80	111

Fig 7. y Tabla 11. Distribución por grupo de edades. 2000-2015 (4,030 pacientes). Edad media al diagnóstico, 54 años.

La última parte del análisis inicial fue identificar el sitio de procedencia de los pacientes con cáncer de mama atendidos en el CUCC, encontrando que el 71% eran referidas dentro del estado de Nuevo León, mientras que el 96.5% de las pacientes eran residentes de los estados de la región noreste del país, integrado por Tamaulipas, Nuevo León y Coahuila.

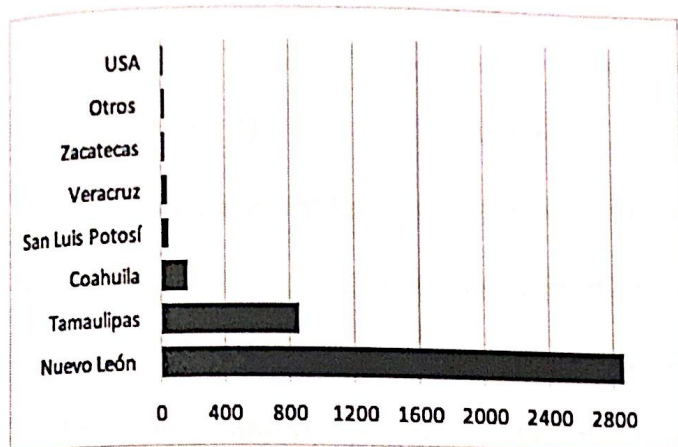


Fig 8. Estados de residencia de las pacientes con CM del CUCC. Fig 9. Mapa de México de los estados de origen de las pacientes con CM del CUCC.

Estado	Pacientes
Nuevo León	2867
Tamaulipas	854
Coahuila	168
San Luis Potosí	44
Veracruz	40
Zacatecas	23
Otros	25
USA	9

Table 12. Estados de residencia de las pacientes con Cáncer de mama, atendidas en el CUCC.

Resultados de las características basales

La edad media al diagnóstico en las 3 cohortes de pacientes de este estudio fue de 50 años, específicamente para en No SP 51 años, SP1 50 años, SP2 51 años, con rangos de edades desde 25 a 86 años, el 19% de las pacientes fueron pacientes jóvenes menores a 40 años, mientras que el grupo mas grande (55.8%) se ubico entre las edades de 41 a 60 años (Tabla 13 y Fig 13). La Histología en el 90.7% de los casos correspondió al súbito de carcinoma ductal invasor, mientras que el 9.3% de los casos a otras histologías no ductales. Respecto a los estadios clínicos, la distribución fue la siguiente:

EC I (NoSP 4.8%, SP1 6.7%, SP2 10.5%), EC II (NoSP 31%, SP1 33%, SP2 43%), EC III (NoSP 52%, SP1 50%, SP2 38%) y EC IV (NoSP 10.5%, SP1 19.6%, SP2 7.69%). Dentro de los datos moleculares encontramos que el 61% de los tumores presentaban receptores hormonales positivos (NoSP 62%, SP1 61%, SP2 61%). La positividad para HER2 se definió al tener 3 cruces en la inmunohistoquímica o 2 cruces, con confirmación por FISH, encontrando que el 18% presento positividad para HER2 (NoSP 17.3%, SP1, 17.3% y SP2 22%), el 9.% presento positividad tanto para RH y HER2, mientras que el 26% de los pacientes fueron negativos para receptores hormonales y HER2 (NoSP 27%, SP1 26%, SP2 24%).

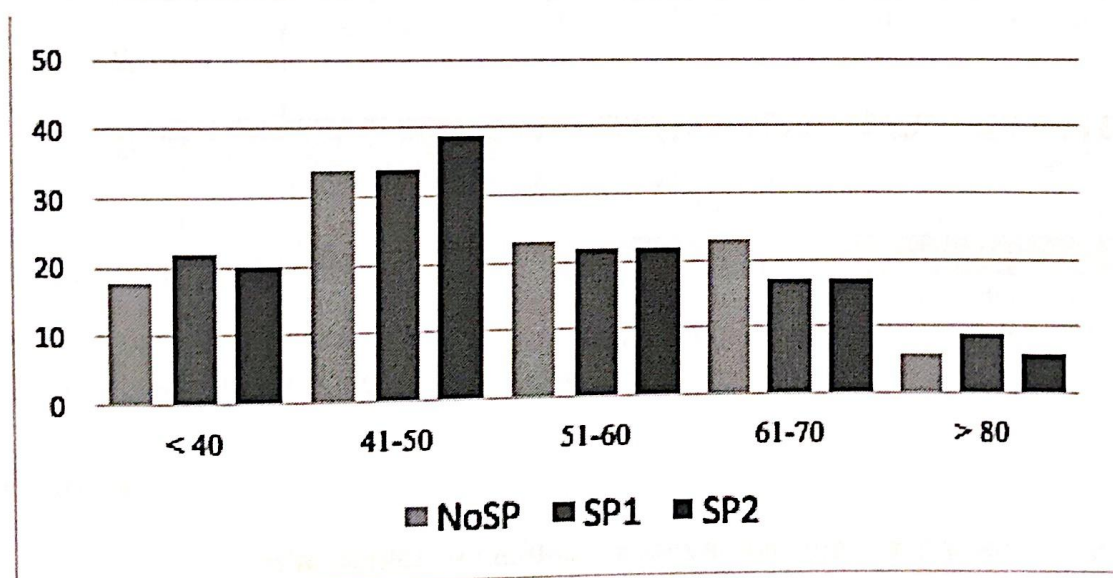


Fig 10. Distribución de edades de pacientes con cáncer de mama según la afiliación o no al SP. NoSP: Cohorte previa a la implantación del Seguro Popular, SP1: Primera fase del Seguro Popular (2008-2009), SP2: Segunda fase del Seguro Popular.

Características Basales	NSP	SP1	SP2	SP1 y 2	Valor de p
Numero de pacientes	104	104	104	208	
Genero (Femenino)	104	103	103	206	0.31
Masculino	0	1	1	2	
Edad media	59.17	57.58	54.87	56	0.08
Rango de edades	35-88	33-94	33-82	33-94	
< 40 años	18 (17.3%)	22 (21%)	20 (19.2%)	42 (20%)	
41-50 años	34 (32%)	34 (32%)	39 (37.5)	73 (35%)	
51-60 años	23 (22%)	22 (21%)	22 (21%)	44 (21%)	
61-70 años	23 (22%)	17 (16.3%)	17 (16.3%)	34 (16%)	
> 70 años	6 (5.7%)	9 (8.65%)	6 (5.7%)	15 (7.2%)	
Histología					0.67
Ductal	96 (92.3%)	93 (89.43%)	94 (90.39%)	187 (89.9%)	
No Ductal	8 (7.7%)	11 (10.57%)	10 (9.61%)	21 (10%)	
Estadio Clínico					0.06
EC I	5 (4.80%)	7 (6.7%)	11 (10.57%)	18 (8.6%)	
EC II	33 (31.7%)	35 (33.6%)	45 (43.2%)	80 (38%)	
EC III	55 (52.8%)	52 (50%)	40 (38.46%)	92 (44%)	
EC IV	11 (10.5%)	10 (9.6%)	8 (7.69%)	18 (8.6%)	
Perfil Molecular					0.87
Receptores hormonales RH (+) (RE/RP)	65 (62%)	64 (61%)	64 (61%)	128 (61%)	0.99
Her2 Positivo (IHQ +++/FISH +)	18 (17.3%)	18 (17.3%)	23 (22.1%)	41(19.7%)	0.82
RH y HER2 Positivo	8 (7.69%)	7 (6.73%)	14 (13.46%)	21 (10%)	0.95
RH y HER2 negativo	29 (27.8%)	28 (26.9%)	25 (24.03%)	53 (25.4%)	0.89

Tabla 13. Características basales de los pacientes: NoSP, SP1, SP2 o SP 1y2. Her2 positivo se definió como (IHQ +++/FISH +). EC: Estadio Clínico, RE: Receptores de Estrógeno, RP: Receptores de progesterona. Valor de P entre NoSP y SP.

Tratamientos

En la evaluación de tratamientos recibidos, observamos que los pacientes de NoSP, fueron sometidos a un mayor de mastectomías, 90% vs 72% (SP 1 y 2), mientras que el grupo de SP fue llevado a un mayor numero de cirugía conservadoras, 10% vs 15%, NoSP, SP 1 y 2, así mismo incrementado este numero hasta 22% en la fase mas actual del programa (SP2). Respecto al tratamiento hormonal adyuvante el numero de pacientes que recibió dicho tratamiento ya sea con tmx o inhibidores de aromatasa fue

similar entre ambos grupos, 56% vs 55% respectivamente para NoSP vs SP 1 y 2, de manera similar no éxito diferencia entre el numero de pacientes que recibió quimioterapia neo/adyuvante 84% en ambos grupos o de radioterapia adyuvante, 70% vs 68% NoSP vs SP 1 y 2. (Tabla 14). Respecto a la terapia blanco se ha visto un incremento en el uso del trastuzumab, solo el 60% de los pacientes HER2 positivos el grupo de NoSP se beneficio de dicho tratamiento, en comparación con el 84% del grupo del SP (SP 1 y 2). Un hallazgo interesante es que aquellos pacientes que recibieron trastuzumab del grupo de NoSP lo recibieron después de haberse implementado el Seguro Popular.

Tratamiento Previos	NoSP	SP1	SP2	SP1 y 2	Valor de p
Cirugía del tumor primario	90 (86.5%)	88 (84.61%)	95 (91.34%)	183 (87.9%)	0.13
Mastectomía	81 (90%)	76 (86.33%)	74 (77.82%)	150 (72.1%)	0.13
Cirugía Conservadora	9 (10%)	12 (13.63%)	21 (22.10%)	33 (15.86%)	0.13
Terapia Hormonal	59 (56.73)	51 (49%)	64 (61.53%)	115 (55.2%)	0.35
Quimioterapia (Neo/Adyuvante)	88 (84.81%)	85 (81.73%)	90 (86.5%)	175 (84.1%)	0.91
Quimioterapia (Metastásica/Recurrente)	45 (43.26%)	38 (36.53%)	39 (37.5%)	77 (37%)	0.28
Radioterapia (RT)	73 (70.19%)	68 (65.38%)	74 (71.15%)	142 (68.2%)	0.73
Terapia Anti HER2	10 (9.61%)	15 (14.42%)	22 (21.15%)	37 (17.78%)	0.05

Tabla 14. Tratamiento previos: NoSP, SP1, SP2 o SP 1y2. Valor de p, calculado mediante prueba T-student comparando NoSP vs SP (1 y 2)

Adherencia al tratamiento

Uno de los objetivos principales fue evaluar si el acceso al Seguro Popular incrementaría la adherencia al tratamiento. Respecto al porcentaje de pacientes que completaron mas del 75% de la quimioterapia neo/adyuvante planeada, encontramos una mayor adherencia en el grupo de SP2, 97%, en comparación con 94% en el grupo del NoSP y solo 83% en el grupo de SP1. El intervalo entre ciclos de quimioterapia adyuvante, tomando como parámetro estándar de 21 días de descanso entre ciclos, fue a favor

similar entre todos los grupos, 26 días para NoSP y SP1, mientras un promedio de 25 días en el grupo de SP2, durante el tratamiento sistémico de la enfermedad recurrente/metastásica si observamos una diferencia a favor del SP2, 24 vs 28 días. Respecto al tratamiento anti-HER, todos los pacientes recibieron trastuzumab hasta al implementación del SP. Por ultimo el tiempo de inicio del tratamiento oncológico desde la primera consulta fue similar para ambos grupos, 24 vs 26 días, para NoSP y SP (1 y 2), respectivamente y 23 días para aquellos en el grupo de SP2. (Tabla 15)

Adherencia al tratamiento	NSP	SP1	SP2	SP 1y2	P NoSP vs SP	P NoSP vs SP2
Quimioterapia (Neo/Adyuvante)	88	85	90	175 (84%)		
Completo > 75% de ciclos planeados de QT Neo/adyuvante	83 (94%)	71 (83%)	88 (97%)	180 (86.5%)	0.51	0.0001
Intervalo entre ciclos (días)	26.91	26.63	25.6 6	26.14	0.53	0.02
Quimioterapia (Metastásica /recurrente)	45	38	39	77	0.28	0.05
Intervalo entre ciclos (días)	28.8	29.6	24.6	27.1	0.53	
Terapia Anti-HER2	10	15	22	18.5	0.05	0.002
Numero de ciclos (media)	9.9	9.6	10.0	9.8	1.03	1.03
Intervalo entre ciclos (días)	26.58	33.7	25	28.88	0.006	0.002
Terapia Hormonal adyuvante (media/años)	3.3	3.7	3.5	3.6	0.35	0.3
Tiempo de 1ª consulta a inicio de tratamiento (días)	24.49	29.3	23.1	26.12	0.53	0.46

Tabla 15. Adherencia al tratamiento: NoSP, SP1, SP2 o SP 1y2.

Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Progresión

En cuestión del impacto clínico que ha tenido el acceso a los tratamiento médicos-quirúrgicos por parte del Seguro Popular, continuamos a analizar la sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) a 5 años entre las cohortes sin seguro popular

(NoSP) y con seguro popular (SP 1 y 2), posteriormente también se comparó la cohorte de pacientes NoSP, con las dos fases del Seguro Popular por separadas, para validar la hipótesis propuesta sobre la madurez y funcionalidad de este programa. Respecto a la supervivencia global a 5 años por estadios clínicos (I-IV), observamos los siguientes resultados: EC I: 91.3%, EC II: 85.84%, EC III 68.24%, EC IV: 35.71%. Posteriormente comparamos la supervivencia libre de progresión, entre el grupo previo a la implementación del Seguro Popular (NoSP), con la combinación de los grupos dentro del programa del Seguro Popular (SP 1 y 2), encontrando un beneficio absoluto de 9.6% a favor del brazo de SP (1 y 2). SLP 5 años: 64.4% vs 54.8% p 0.0001 (IC 95%, 0.125-0.356), sin embargo este beneficio tradujo en supervivencia global, ya que no se encontraron diferencias entre ambos brazos. SG 5 años: SP (1 y 2) vs NoSP, 74% vs 73% respectivamente, p 0.98 (IC 95%, 0.0035-0.263).

Al realizar el análisis de los grupos SP1 y SP2 de manera independiente, encontramos referente a supervivencia libre de progresión a 5 años un claro beneficio a favor del brazo de SP2 (75.96 vs 54% p 0.0001 (IC 95%, 0.249-0.501), sin embargo no se observó diferencia estadísticamente significativa entre la primera fase del seguro popular SP1 (2008-2009) y el grupo de NoSP. Datos similares se observaron al valorar los grupos de manera independiente en cuestión de supervivencia global a 5 años, identificando un beneficio estadísticamente significativo entre SP2 vs NoSP (86.5% vs 73% p 0.003 (IC 95%, 0.172-0.405).

Sobrevida Global (SG) por Estadio Clínico

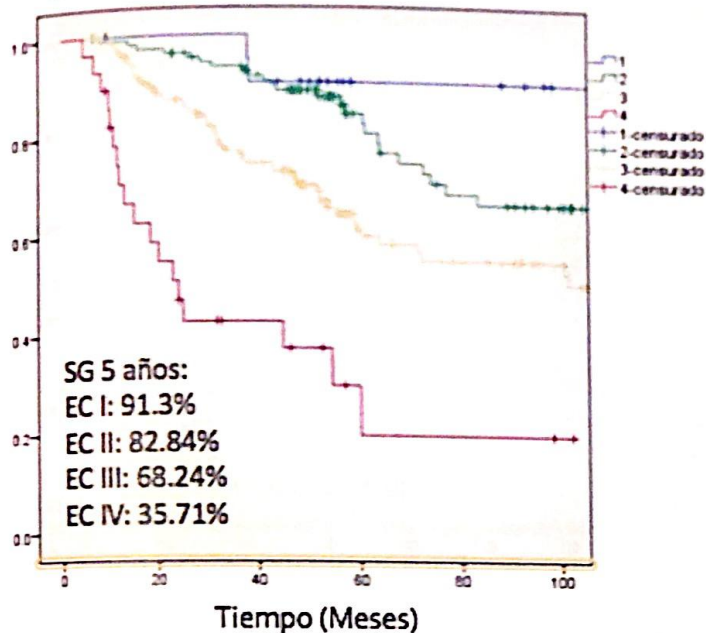


Figura 11. Sobrevida Global a 5 años por estadio clínico I-IV. Toda la cohorte de pacientes, tanto NoSP y SP 1 y 2. SG 5 años: EC I 91.3%, EC II 82.84%, EC III 68.2%, EC IV 35%.

Sobrevida Libre de Progresión (SLP)

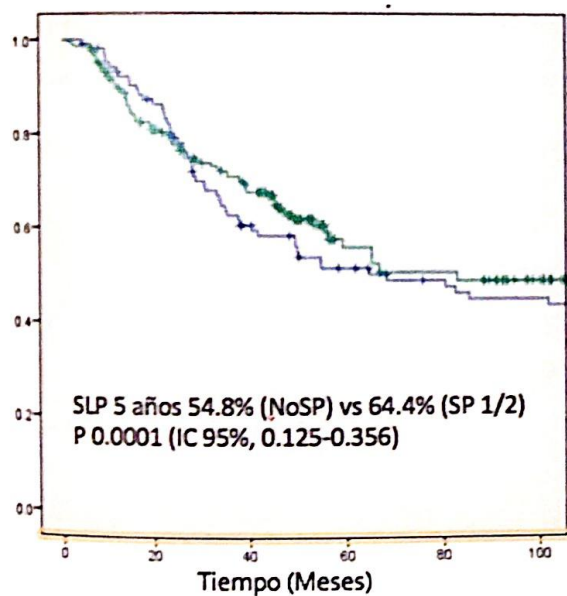


Figura 12. Sobrevida Libre de Enfermedad o progresión (SLE) a 5 años). NoSP vs SP. EC I-IV

Sobrevida Global (SG)

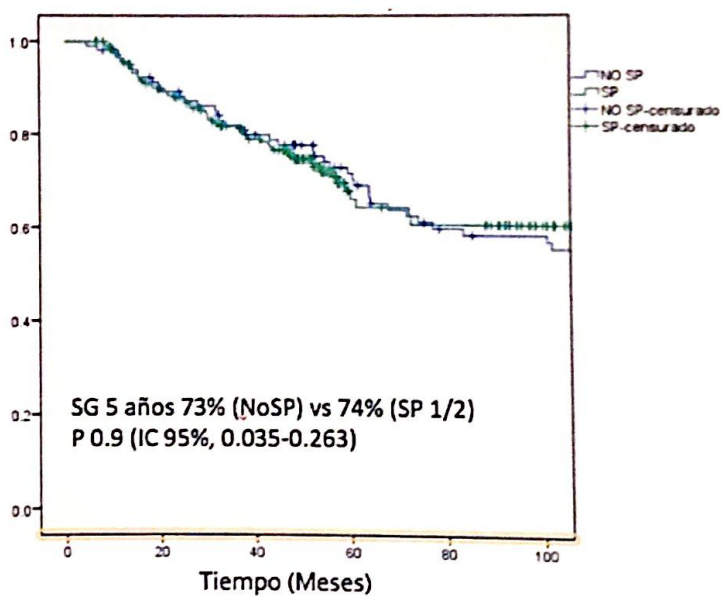


Figura 13. Sobrevida Gloabl (SG) a 5 años) NoSP vs SP. EC I-IV

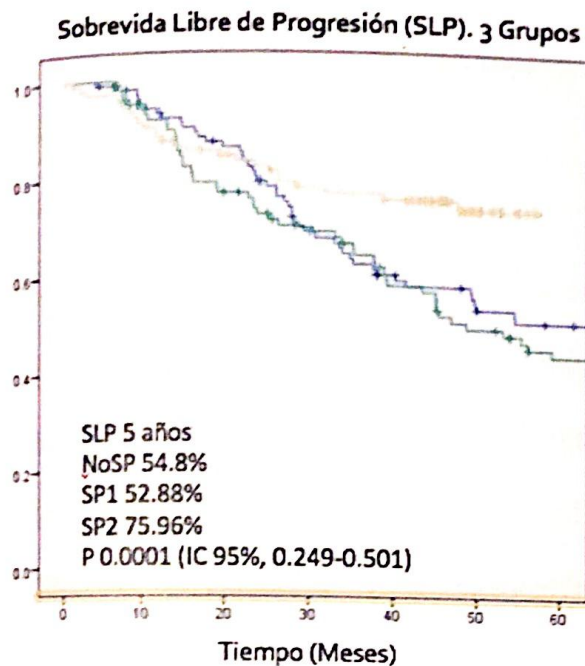


Figura 14. Sobrevida Libre de Enfermedad o Progresión (SLE) a 5 años NoSP (Azul) vs SP1 (Amarillo) vs SP2 (Verde). EC I-IV

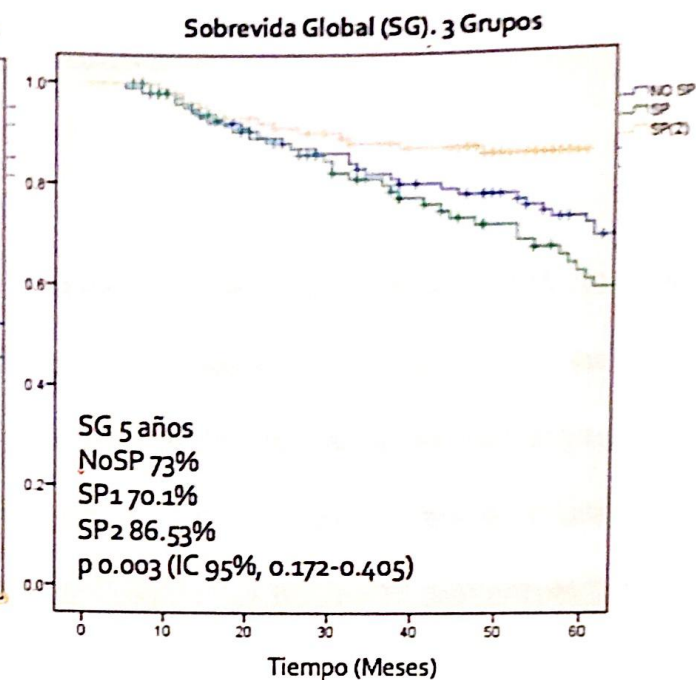


Figura 15. Sobrevida Global (SG) a 5 años. NoSP (Azul), SP1 (verde), SP2 (amarillo). EC I-IV

Capítulo VII: Discusión

A la fecha, el Seguro Popular ha sido ampliamente estudiado desde el punto de una prospectiva gerencial y económica, y así como los efectos que ha representado para el gasto en salud pública y en gasto de bolsillo de las familias mexicanas, sin embargo poco se ha hecho para evaluar el impacto clínico que ha tenido dicho programa al proveer acceso directo al tratamiento oncológico especializado a las pacientes que previamente carecían de los servicios de la seguridad social, que les brindara tanto servicios médicos-quirúrgicos, así como la protección financiera contra el empobrecimiento que solía ocasionar acceder a terapias curativas y/o paliativas. A nuestro conocimiento solo el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) ha publicado la experiencia clínica del tratamiento del cáncer de mama con recursos del Seguro Popular; En dicho estudio de Mohar y colaboradores, se evaluó de manera retrospectiva los resultados de 3,109 pacientes tratadas entre el 2007 y 2013, reportando datos demográficos como la edad y peso, características clínicas como el estadio clínico (EC), grado tumoral, subtipos según el perfil de receptores hormonales, HER2 o triples negativos y así como tratamientos recibidos (neo/adyuvancia, paliativo), la adherencia al tratamiento y tasas de sobrevida. A diferencia del estudio anteriormente mencionado, nuestro objetivo fue comparar de manera retrospectiva el antes y el después de la implementación del Seguro Popular, comparando una cohorte de pacientes previo a la implementación del SP (NoSP), con dos cohortes de pacientes con el mismo tamaño de muestra, la primera con pacientes

atendidas cuando inicio el programa en estudio (2008-2009), y un segundo grupo a 4 años de haber iniciado el programa, buscando un Seguro Popular mas maduro y funcional.

Aunque los datos globales (NoSP vs SP 1y2) de nuestro estudio presentan que el mayor beneficio del SP se encuentra en la sobrevida libre de progresión, también demuestra que la segunda fase del Seguro Popular o el SP actual), se encuentra en una fase consolidada y plenamente funcional, permitiendo un verdadero impacto, estadísticamente significativo tanto en sobrevida libre de progresión, así como en sobrevida global. Nuestros resultados también demuestran un perfil epidemiológico de las pacientes de la región noreste de la republica mexicana, encontrando hallazgos interesantes como la edad media al diagnostico de 54 años, 8 años mas jóvenes que la edad media reportada por el centro de vigilancia epidemiológica en EUA (SEER), pero a su vez una edad similar con lo publicado por el instituto de cancerología de 50 años, dándonos un perfil mas concreto de la presentación del cáncer de mama a edades mas tempranas en nuestro país. Dentro de nuestros hallazgos también observamos un incremento favorable de las etapas clínicas tempranas; EC I: 4.8% (NoSP) vs 10.5% (SP2), EC II: 31.7% (NoSP) vs 43.2 (SP2), sin embargo aun nos falta un importante camino por recorrer en cuestión de detección oportuna para asimilar resultados de países desarrollados como EU, en el cual la tasa de enfermedad localizada sin afección ganglionar alcanzan hasta un 64% de la población con cáncer de mama.

Capítulo VIII: Conclusiones

Desde la implementación del Seguro Popular, se ha investigado y corroborado repetidamente el importante papel que juega este programa en el aspecto económico de las familias mexicanas, sin embargo poco se ha hecho para estudiar el impacto clínico que ha representado el acceso medico-quirúrgico oncológico especializado a la población cubierta por el Seguro Popular. Este estudio presenta evidencia que el Seguro Popular, posee beneficio estadísticamente significativo respecto a sobrevida libre de progresión, 64.4% vs 54.8% SP 1 y 2 vs NoSP, sin traducirse de forma directa en un incremento en la sobrevida global (SG). Sin embargo el hallazgo mas interesante es respecto a los datos obtenidos de la segunda fase del Seguro Popular (SP2), en el cual se observa un mayor apego al tratamiento (SP2 97% vs NoSP 94%), un intervalo entre ciclos de quimioterapia mas cercano al estándar de 21 días (SP2 24 días vs 30 días NoSP), traduciéndose a un mayor beneficio en sobrevida libre de enfermedad y/o progresión, con un beneficio absoluto del 21% p 0.0001, así como un beneficio estadísticamente significativo en sobrevida global a 5 años de 86% vs 73% (p 0.003), en comparación con la cohorte previa al Seguro Popular. Con estos datos podemos concluir que en la actualidad (SP2), el Seguro Popular se encuentra en un fase madura y de optima funcionalidad para tener un impacto clínico significativo en los desenlaces de adherencia y supervivencia.

Capítulo IX: Bibliografía

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, M. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide 2012. http://globocan.iarc.fr/pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Gómez-Dantés O, Sesma S, Becerril VM, Knaul FM, Arreola H, Frenk J. Sistema de salud de México. *Salud Publica Mex* 2011;53 supl 2:S220-S232.
3. Chertorivski-Woldenberg, Salomón. Seguro Popular: Logros y perspectivas. *Gaceta Medica de Mexico*. 2011;147:487-496
4. Claudia Arce-Salinas, Fernando Ulises Lara-Medina, Alberto Alvarado-Miranda. "Evaluación del tratamiento del cáncer de mama en una institución del tercer nivel con el Seguro Popular, México ." *Revista de Investigación Clínica* 64 (January 2012): 9-16.
5. OECD (2016), OECD Reviews of Health Systems: Mexico 2016, OECD Publishing, Paris. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264230491-en>
6. Chávarri-Guerra, Yanin, Villarreal-Garza, Cynthia. "Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system." *The Lancet* (August 2012): 335-343.
7. Laurell, A. (2013). *Impacto del seguro popular en el sistema de salud mexicano* (1a ed.). Buenos Aires: CLACSO.
8. Gery P. Guy Jr, Donatus U. Ekwueme, K. Robin Yabroff. "Economic Burden of Cancer Survivorship Among Adults in the United States." *Journal of Clinical Oncology* 31 (October 2013): 3749-3757.
9. María Cecilia González-Robledo, Rebeca Wong, Héctor Arreola Ornelas. "Costs of breast cancer care in Mexico: analysis of two insurance coverage scenarios." *ecancer*, October 2015.
10. Knaul FM, Arreola O. El costo de la atención medica del cáncer mamario, el caso del instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Publica de Mexico*. 2009. S286-s295
11. Sánchez, J. C. (2013). Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario* (pp. 1-111). Colima: ELSEVIER.
12. INEGI. Statistics about the world day against cancer national data. Feb 3, 2011. <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/aProposito.asp?s=inegi&ep=50&c=2780> (accessed Nov 29, 2016 [in Spanish]).
13. Hsieh CC, Trichopoulos D. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international cas-control study. *Int J Cancer* 1990;10:431-437

14. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 without the disease. *Lancet* 2002;360:187-195.
15. Trichopoulos D, McMahon B. Menopause and breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:605-613
16. Hunter DJ, Colditz GA, Hankison et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Pre*. 2010;19(10):2496-2502.
17. Lee SA, Ross RK, Pike MC: An Overview of menopausal oestrogen-progestin hormone therapy and breast cancer risk. *Br J cancer* 2005;92:2049-2058
18. Mavaddat N, Peock S, Frost D et al. Cancer risk for BRCA1 and 2 mutation carriers: results from the prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;11:812-822.
19. Garber JE, Off K. Hereditary Cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005;23:276-292.
20. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutations carriers. *Am J hum Genet* 1995;56:265-2671.
21. Antoniou A, Pharoah PD. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117-1130.
22. Degmin AC, Visscher DW. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol*. 2007;25:2671-2677.
23. Brand PA, Spigelman D. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiology* 2000;122:514-527.
24. McTiernan A, Kooperberg C. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: The women's health initiative cohort study. *JAMA* 2003;290:1331-1336.
25. Tanunu RM, Byrnes C. Benign breast disease, recent alcohol consumption and risk of breast cancer: a nested case-control study. *Breast Cancer Research*. 2005;7:55-62.
26. BIRADSTM classification in mammography. *European Journal of Radiology* 2007;61:192-194.
27. Lopez C et al. Identificación de lesiones mamarias malignas en México. *Salud Pub Mex* 2001;43:199-202
28. Kuhl: Management of women at high risk for breast cancer: New imaging beyond mammography. *The Breast* 2005;14:480-486
29. Balleyguier. BIRADSTM classification in mammography. *Eur Journal of Radiology* 2007;61:192-194.
30. AJCC Cancer Staging Manual: 7th Ed. New York Springer 2010;347370.
31. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. World Health Organization Classification of Tumors of the Breast, 4th ed. Lyon: IARC Press; 2012
32. Dalton LW, Page DL, Dupont WD. Histologic grading of breast carcinoma. A reproducibility study. *Cancer*. 1994;73:2765-2770
33. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D. Prognostic factors in breast cancer. College

of American Pathologist. Consensus Statement 199; Arch Pathol Lab Med 2000;124:966-978.

34. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol. 2008;26: 3153–3158.
35. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol. 1999;17:1474–1481
36. Ariga R, Zarif A, Korasick J. Correlation of Her 2 neu gene amplification with other prognostic and predictive factors in female carcinoma. The Breast Journal 2005;11:278-280.
37. Nielsen TO, Hse FD, Jensen K. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Can Res 2004;10:5367-5374.
38. Lehmann, B. D. et al. Identification of human triplenegative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J. Clin. Invest. 121, 2750–2767 (2011)
39. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Eng J Med. 2002;347:1233–1241
40. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani. Twenty year follow up of randomized trial comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer N Eng J Med 2002;347:1227.
41. Cabañas RM. An approach for the treatment of penil carcinoma. Cancer 1977;39:456-466.
42. Veronesi U, Paganelli G. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. NEJM 2003;349:546-553.
43. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfiel MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7703-7720.
44. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. JAMA 2011;305:569-575.
45. Boughey JC, Vera JS. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer. The ACOSOG Z1701 (Alliance) Clinical Trial. JAMA 2013;310:1445-461.
46. Van der Wal BC, Butzelaar RM. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer. Eur J Surg Oncol 2002;28:481-489
47. Bria E, Nistico C. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. Pooled analysis of 15,500 patients. Cancer 2006;106:2337-2344.
48. Saprano JA, Wang M. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. NEJM 2008;358:1663-1671
49. HC, Unger Jm. Goserelin for ovarian protection during breast cancer adjuvant chemotherapy. NEJM 2015;372:923-932.

50. Paik S, Tang G. Gene expression and benefit of chemotherapy in woman with node-negative estrogen receptor-positive breast cancer. *JCO* 2006;24:3726-3724.
51. Paik S, Shak S, Tang G. A Multigene assay to predict recurrence of tamoxifen treated, node negative breast cancer. *NEJM* 2004;351:2817-2826.
52. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-1717
53. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381:805-816. PMID: 23219286.
54. Gray RG, Rea D, Handley K, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31 (suppl; abstr 5).
55. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371: 107-118. PMID: 24881463.
56. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:436-446. PMID: 25495490.
57. Banerjee S, Smith IE. Management of small HER2-positive breast cancers. *Lancet Oncol*. 2010;11:1193-1199. PMID: 21126688.
58. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol*. 2008;19:1090-1096. PMID: 18296421.
59. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist*. 2008;13:620-630
60. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011;29:3366-3373.
61. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-1672.
62. Spielmann M, Roché H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:6129-6134.
63. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:236-244. PMID: 21354370

64. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2- positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:741–748.
65. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:1273–1283
66. Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, Jose Baselga J, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol.* 2014;32 (suppl; abstr LBA4).
67. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379:633–640.
68. Park YH, Kim ST, Cho EY, et al. A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small (< or = 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? *Breast Cancer Res Treat.* 2010, 119:653–661.
69. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:188–194..
70. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol.* 2006;24:1940–1949.
71. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol.* 2007;18:1927–1934
72. Nagar H, Mittendorf EA, Strom EA, et al. Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:782–787.
73. Carey LA, Metzger R, Dees EC, et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1137–1142.
74. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26:778–785
75. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple- negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1275–1281
76. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once- per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin O*

77. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2- positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15: 747–756.
78. Barnadas A, Gil M, Sánchez-Rovira P, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: past, present and future. *Anticancer Drugs.* 2008;19: 339–347
79. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:5108–5116
80. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs.* 2011;22:128–135
81. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012
82. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013;24:2278–2284.
83. Woodward WA, Cristofanilli M. Inflammatory breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009;19:256–265
84. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:966– 975.
85. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 2011;22:515–523
86. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol.* 2006;24:2028–2037
87. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:156–163.
88. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28:3271–3277
89. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001;19:343–353.
90. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol.* 2009;27:4530–4535.

91. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:4594–4600.
92. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final analysis of overall survival for the phase III CONFIRM trial: fulvestrant 500 mg versus 250 mg. *Cancer Res.* 2012;72
93. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:435–444. PMID
94. Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptorpositive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:1919–1925.
95. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:989–998
96. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptorpositive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol.* 2012;30:2718–2724.
97. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:520–529.
98. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:25–35.
99. Turner NC, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Palbociclib in hormone-receptor-Positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1672–1673.
100. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:440–449.
101. King KM, Lupichuk S, Baig L, et al. Optimal use of taxanes in metastatic breast cancer. *Curr Oncol.* 2009;16:8–20.
102. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, et al. CALGB 40502/NCCTG N063H: randomized phase III trial of weekly paclitaxel (P) compared to weekly nonparticle albumin bound nab-paclitaxel (NP) to ixabepilone (Ix) with or without bevacizumab (B) as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr CRA1002).
103. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:109–119.

104. von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47:2273–2281.
105. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783–1791.
106. Ellis PA, Barrios CH, Eiermann W, et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) ± pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: primary results from the MARIANNE study. *J Clin Oncol*. 2015;33 (suppl; abstr 507).
107. Wildiers H, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al. T-DM1 for HER2-positive MBC: primary results for TH3RESA, a phase 3 study of T-DM1 vs treatment of physicians choice. Paper presented at: 2013 European Cancer Congress; September 2013; Amsterdam, Netherlands.
108. Glück S, Arteaga CL, Osborne CK. Optimizing chemotherapy-free survival for the ER/HER2-positive metastatic breast cancer patient. *Clin Cancer Res*. 2011;17:5559–5561.